

EXTRAZELLULÄRE UND INTRAZELLULÄRE VERÄNDERUNGEN
DER MAGNESIUM-KONZENTRATIONEN
BEI ERKRANKUNGEN DER SCHILDDRÜSE

von

WOLFGANG ARNOLD

1968

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Duesberg

EXTRAZELLULÄRE UND INTRAZELLULÄRE VERÄNDERUNGEN
DER MAGNESIUM-KONZENTRATIONEN
BEI ERKRANKUNGEN DER SCHILDDRÜSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
WOLFGANG ARNOLD
aus Wiesbaden

1968

Dekan: Professor Dr. Diethelm

Referent: Priv.-Doz. Dr. Hänze

Korreferent: Professor Dr. Duesberg

Tag der mündl. Prüfung: 10.2.1968



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

GLIEDERUNG

	Seite
I Einleitung	1
II Schilddrüsenerkrankungen und Magnesiumstoffwechsel	3
1. Überblick über ältere und neuere Arbeiten	3
2. Veränderungen des ultrafiltrierbaren Anteils des Plasma- Magnesiums bei Schilddrüsenerkrankungen	5
III Antagonismus von Thyroxin und Magnesium-Ionen an der Zell- membran und bei der oxydativen Phosphorylierung	7
1. Angriffspunkt des Thyroxins im peripheren Stoffwechsel ..	7
2. Antagonismus zwischen Schilddrüsenhormonen und Magnesium-Ionen	10
3. Beziehungen zwischen Körpertemperatur und Serum- Magnesium-Konzentrationen	13
IV Eigene Untersuchungen	15
1. Untersuchungsmethoden	15
2. Statistische Berechnungen	16
3. Untersuchtes Krankengut	18
4. Ergebnisse	19
5. Diskussion	22
V Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	28

I EINLEITUNG

Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Veränderungen der Magnesiumkonzentrationen in den Körperflüssigkeiten und den Zellen sind noch weitgehend ungeklärt.

Tapley (1955) fand bei zwei Patienten mit Myxoedem nach L-Trijodthyroninbehandlung einen Übergang einer zuvor positiven Magnesium-Bilanz in eine negative (81). Bissel beobachtete bei Patienten mit Hyperthyreose nach Gabe von Propylthiouracil einen deutlichen Anstieg der Magnesiumkonzentrationen im Plasma (14), während Vitale, Hegsted et al. von hyperthyreoten hypomagnesämischen Patienten berichten, deren Serum-Magnesium-Konzentrationen unter der Therapie auf normale Werte anstiegen (2, 88).

Andere Untersucher hingegen (z.B. Wiswell 1961) fanden keine signifikanten Magnesium-Veränderungen bei Erkrankungen der Schilddrüse (94).

Ältere Untersuchungen hatten ergeben, daß Schilddrüsenerkrankungen mit Veränderungen der Ultrafiltrierbarkeit des Plasma-Magnesiums einhergingen (25, 77, 78). Diese Ergebnisse konnten jedoch durch neuere Untersuchungen nicht bestätigt werden (19, 44, 75).

Es wurden allerdings nicht nur Untersuchungen über den Effekt der Schilddrüsenstörungen auf den Magnesiumhaushalt, sondern auch Untersuchungen über den Einfluß von Magnesium-Ionen auf die Schilddrüsenfunktion durchgeführt. Neguib (63) fand eine Abnahme des Schilddrüsenumfangs nach Magnesiumgaben. Umgekehrt sahen Corradino und Parker vergrößerte Schilddrüsen bei Ratten, die mit magnesiumarmer Diät gefüttert wurden (21).

Eine große Anzahl von Untersuchern fanden, daß Thyroxin und seine Verwandten eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung in vitro als auch in vivo bewirkt (7, 53, 60, 62, 81 et al.). Dies konnte von anderer Seite ebenfalls nicht bestätigt werden.

Andererseits fanden Tapley et al., daß das Quellen thyroxinvorbehandelter Mitochondrien und die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung bei Zugabe von Mg^{++} teilweise oder vollständig verhindert werden konnte (81, 82, 83).

In neuerer Zeit bestätigten Rizek et al. (71) einige der früher gemachten Befunde, wobei allerdings die von ihnen angewandte Methode zur Magnesium-Bestimmung zu große Streuungen aufweist und die Untersuchungen außerdem an einem ausgewählten Krankengut durchgeführt wurden.

Aus der Kumulierung der ausgeführten Arbeiten gerade in neuerer Zeit ist ein hohes Interesse an dieser Fragestellung abzuleiten. Die Ergebnisse ergänzen sich zum Teil, teilweise widersprechen sie sich auch völlig. Aus diesem Grund wird hier zusammenfassend über die in der Literatur zu findenden unterschiedlichen Ergebnisse berichtet und durch eigene Untersuchungen mit der heute anerkanntesten Methode der Magnesiumbestimmung von Simonsen, Westover, Wertman (siehe Hänze, 34) die in der Literatur gemachten Angaben überprüft und ergänzt.

II SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN UND MAGNESIUM-STOFFWECHSEL

1. Überblick über ältere und neuere Arbeiten

Die Literatur über die Veränderungen des Magnesium-Haushaltes bei Störungen der Schilddrüsenfunktion ist noch wenig umfangreich.

Hueber (1939) fand klinische Besserung einiger hyperthyreoter Patienten bei parenteraler Gabe von Magnesium-Ionen. Der Grundumsatz, der vorher zwischen + 20 bis + 60% gelegen hatte, ging innerhalb von 3 Tagen auf Werte von + 7 bis + 13% zurück (40). Dine und Laviets konnten diese Befunde nicht sicherstellen, ohne allerdings nähere Angaben zu machen (25). Neguib behandelte drei Patienten mit deutlicher Hyperthyreose durch tägliche Injektionen von 14% Magnesiumchlorid. Alle zeigten eine Verminderung des Schilddrüsenumfangs und eine Verbesserung des klinischen Bildes. In einem Fall erfolgte eine plötzliche Verkleinerung des Halsumfangs um 12 cm und Verschwinden der toxischen Symptome innerhalb weniger Tage. Ebenso erreichte er bei zwei euthyreoten Strumen durch diese Behandlung eine wesentliche Verkleinerung des Schilddrüsenumfangs (63).

Auf der anderen Seite stellten Bissel et al. fest, daß bei hyperthyreoten Patienten mit ursprünglich niedrigen Plasma-Magnesium-Werten diese bei Behandlung mit Propylthiouracil anstiegen (14). Haury, Cantarow fanden, von Hanna später bestätigt, niedrige Plasma-Magnesium-Konzentrationen bei unbehandelten Thyreotoxikosen. Bei 7 Patienten lagen 3 unterhalb der Streuungsbreite und 3 unterhalb des Mittelwertes. Zwei Patienten mit Myxoedem zeigten über dem Mittelwert liegende Magnesium-Werte (35, 36). Ähnliche Befunde erhoben Vitale et al. (87). Sie stellten fest, daß hyperthyreote Patienten hypomagnesiämisch waren und unter der Therapie auf normale Werte anstiegen. Diese Patienten hatten auch eine eindeutig negative Magnesium-Bilanz: Die renale Magnesium-Ausscheidung war deutlich erhöht (25). In umfangreichen Bilanzversuchen durch Tapley und Vitale (81, 88) wurden diese Befunde später bestätigt, so daß ältere Berichte von positiven Magnesium-Bilanzen bei zwei hyperthyreoten Patienten durch Tibbetts und Aub (1937) als widerlegt gelten können (85).

Andererseits läßt sich bei Myxoedemkranken durch Injektion von 1 mg L-Trijodthyronin die vorher positive Magnesium-Bilanz in eine negative umwan-

deln. Ein Anstieg der Magnesium-Ausscheidung wurde bereits 24 Stunden nach der Injektion erreicht, und die Urinexkretion entsprach bald der diätetischen Aufnahme an Magnesium (81). Der Mg^{++} -Verlust, der durch Injektion von 1 mg L-Trijodthyronin erfolgte, repräsentierte das 3- bis 4-fache der geschätzten Gesamtmenge an Magnesium im Serum.

Wiswell konnte diese Angaben nur in beschränktem Umfang bestätigen: Bis auf einen Patienten mit Hyperthyreose, der einen leicht erhöhten Magnesium-Spiegel im Serum aufwies, war bei allen anderen Schilddrüsenpatienten ein normaler Nüchtern-Magnesium-Wert festzustellen. Auffallend war nur, daß bei Gabe von Mg^{++} von den euthyreoten und hyperthyreoten Patienten ein großer Teil zurückbehalten wurde (94). Die obengenannten Ausscheidungsmengen bezogen sich nur auf die im Urin ausgeschiedenen Mengen. Da Silver durch Untersuchungen mit Mg^{28} jedoch zeigen konnte, daß nur verschwindend geringe Mengen davon in den Faeces ausgeschieden wurden (74), dürfte das Urin-Magnesium für Bilanzversuche repräsentativ sein. Die Magnesium-Bilanz hängt also nicht unbedingt von dem Stand der Schilddrüsenfunktion ab (74).

Bei Rattenversuchen konnte durch eine Magnesium-Mangel-Diät ein Syndrom erzeugt werden, welches hauptsächlich durch Vasodilatation, Hyperirritabilität des Nervensystems, cardiale Arrhythmie (10), erhöhte Ca^{++} -Ausscheidung im Urin, Gewichtsverlust und schließlich Fieber charakterisiert ist (45, 48). Diese Veränderungen erinnern ganz an die Erscheinungen bei Hyperthyreose (34, 61, 81). Andererseits sind die Zeichen einer exzessiven Magnesium-Überladung nicht unähnlich denen, die man nach totaler Thyreodektomie sieht: Magnesium erzeugt eine Dämpfung, sowohl des ZNS als auch der neuromuskulären Übertragung (Engbaek, 26).

Ebenso wird das sympathiko-adrenale System sowohl durch Thyroxingaben als auch durch Magnesium-Mangel angeregt (31). Die Erregbarkeit des Systems wird erniedrigt durch Thyreodektomie und wiederhergestellt durch Magnesium-Mangel-Diät.

In neuerer Zeit wurden die Ergebnisse von Bissel und Vitale et al. von zwei Arbeitsgruppen bestätigt und erweitert: Wallach, Cahill, Rogan, Jones (1962) fanden mit der EDTA-Methode bei 20 Hyperthyreotikern mittlere Serum-Magnesium-Konzentrationen von 1,82 mval/l, welche signifikant niedriger als der Normalwert waren (Normalwert: $2,00 \pm 0,15$ mval/l). Ebenso lagen die Magnesium-Konzentrationen in den Erythrozyten mit 4,9 mval/l packed cells deutlich unter dem theoretischen Mittelwert ($5,3 \pm 0,53$ mval/l p.c.). Bei 13 Hypothyreosen fanden diese Autoren im Plasma eine signifikante Magnesium-Erhöhung (2,33 mval/l) und leichte, nicht signifikante Erhö-

hung des intraerythrozytären Magnesiums auf Werte von 5,5 mval/l p.c. (91).

In der neuesten bekannten Untersuchung durch Rizek, Dimich, Wallach (1965) an 13 hyperthyreoten und 12 hypothyreoten Patienten vor und nach Therapie werden bei 7 Hyperthyreosen anfangs niedrigere Plasma-Magnesium-Konzentrationen als normal gefunden, die als Antwort auf die Therapie auf Normalwerte anstiegen. 6 hyperthyreote Patienten mit initial normalen Magnesium-Werten im Plasma zeigten ebenfalls ein Ansteigen unter der Therapie.

Von den 12 hypothyreoten Patienten hatten sechs oberhalb der Norm liegende Werte, von denen fünf als Therapiefolge zur Norm hin tendierten. Ein Absinken der Plasma-Magnesium-Konzentrationen trat auch bei 6 Hypothyreosen mit normalen Magnesium-Spiegeln auf.

Zusammenfassend ergaben sich bei Anwendung der gleichen, oben erwähnten komplexometrischen Methode (Normalwert siehe dort) bei hyperthyreoten Patienten Plasma-Magnesium-Konzentrationen von $1,77 \pm 0,31$ mval/l und Erythrozytenwerte von $4,5 \pm 0,77$ mval/l p.c. Die entsprechenden Werte für die Hypothyreosefälle lauten: $2,34 \pm 0,27$ für Plasma-Magnesium und $5,2 \pm 0,84$ mval/l für die erythrozytären Magnesium-Konzentrationen vor der Behandlung. Die Veränderungen der Magnesium-Werte in den Erythrozyten nach Therapie waren unterschiedlich und zeigten Anstieg, Abfall oder Gleichbleiben unabhängig von den Plasma-Magnesium-Konzentrationen und der Art und Schwere der Schilddrüsenerkrankung (71).

2. Veränderungen des ultrafiltrierbaren Anteils des Plasma-Magnesiums bei Schilddrüsenerkrankungen

In umfangreichen Untersuchungen von Soffer, Dantes, Grossman et al. (1939) fanden diese Autoren bei Patienten mit Hyperthyreose einen deutlichen Anstieg der nicht-diffusiblen Fraktion des totalen Blut-Magnesiums. Die protein-gebundenen Magnesium-Mengen waren bei 44 von 50 Patienten erhöht und lagen bei 21 - 61% der Gesamtmenge. Allerdings konnten die Autoren keinerlei Korrelation zwischen Grundumsatzsteigerung und der Prozentzahl des gebundenen Magnesiums herstellen (78). In einer Erweiterung dieser Arbeiten zeigten Soffer, Cohn et al. jedoch deutliche Beziehungen zwischen Krankheitsdauer (z.B. von Basedow-Schilddrüsenerkrankungen) und nicht-diffusiblem Magnesium: Nach etwa zwei Jahren Krankheits-

dauer tendierten die Werte für protein-gebundenes Magnesium zur Norm zurück (77).

Dine, Laviates (25) konnten die früheren Untersuchungen bestätigen und erweitern: Obgleich - bei ihren Untersuchungsmethoden und Krankengut - das totale Serum-Magnesium in den drei Gruppen (Hyperthyreose, Normalpersonen, Myxoedem) unverändert war, fanden sie, daß bei Hyperthyreosen das nicht ultrafiltrierbare Magnesium stark erhöht (20-40%, bei Normalwerten nach ihrer Methode von etwa 14,5%) und bei Hypothyreosen deutlich erniedrigt war (unter 6%). Soffer hatte sogar bei total-thyreodektomierten Hunden und zwei Myxoedem-Kranken überhaupt kein protein-gebundenes Magnesium gefunden (78).

Nach Behandlung mit Lugol'scher Lösung oder subtotaler Thyreodektomie war eine Tendenz zur normalen Höhe an protein-gebundenem Magnesium festzustellen (25, 77, 78).

Dine, Laviates machten die beschriebenen hohen Magnesium-Ausscheidungen im Urin bei Hyperthyreosen für die niedrigen Konzentrationen an ultrafiltrierbarem Magnesium verantwortlich. Dies würde allerdings nicht den Anstieg des gebundenen Magnesiums erklären, da die totalen Serum-Werte konstant blieben (25).

In einer späteren Studie durch Cope und Wolff wurde die Fraktion an gebundenem Magnesium bei gesunden Personen mit 37%, bei unbehandelten Hyperthyreosen mit 35% bestimmt. Auch nach Behandlung konnten die Autoren keine bedeutenden Unterschiede feststellen, so daß sie zu dem Ergebnis kamen, daß die ultrafiltrierbare und die nicht ultrafiltrierbare Fraktion des Serum-Magnesiums bei Hyperthyreosen vor und nach Behandlung ebenso wie bei Normalen gleich sei (19).

Neuere Ergebnisse von Copeland-Sunderman, Carr-Woods, Steward-Frazer haben bestätigt, daß die normale Proteinbindung von Magnesium bei 35% liegt, ohne einen Unterschied bei Hyperthyreosen festzustellen. Das ultrafiltrierbare (sog. nicht-proteingebundene) Magnesium liegt nach diesen Untersuchungen praktisch vollständig isoliert im Serum vor (17, 20, 86, 79). Dies konnte 1958 noch einmal von Kleeman, Epstein et al. bestätigt werden (44).

Das protein-gebundene Magnesium von Patienten mit Myxoedem wurde bisher nicht weiter untersucht, aber es erscheint sicher, daß die Ergebnisse ebenfalls nicht von der Norm abweichen würden (89). Die niedrigen Normalwerte von Soffer et al. und Dine, Laviates konnten auf jeden Fall nicht bestätigt werden (71).

III ANTAGONISMUS VON THYROXIN UND MAGNESIUM- IONEN AN DER ZELLMEMBRAN UND BEI DER OXYDATIVEN PHOSPHORYLIERUNG

Will man einer Erklärung der vielen zum Teil sich ergänzenden, zum Teil sich widersprechenden Ergebnisse über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Magnesium näherkommen, so ist dies nur durch die Untersuchung der Schilddrüsenhormonwirkung in der Peripherie und durch die Aufklärung der Magnesium-Aktion im zellulären Bereich möglich.

1. Angriffspunkt des Thyroxins im peripheren Stoffwechsel

Seit den initialen Arbeiten von Krahle und Clowes (1938), die eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung durch Halophenole bewiesen (47), ist die Aufmerksamkeit in vielen nachfolgenden Untersuchungen auf die Möglichkeit gerichtet worden, die Aktion des L-Thyroxins und des L-Trijodthyronins (als der natürlichen Halophenole) durch die Dissoziation von Zellatmung und Phosphorylierung zu erklären (4).

Loomis und Lipman konnten mit Konzentrationen von $5 \cdot 10^{-6}$ M Dinitrophenol (DNP) eine eindeutige Senkung im Wirkungsgrad der Atmungskettenphosphorylierung feststellen. (Ein Maß für den Energiegewinn bei der Phosphorylierung in der Atmungskette ist die Aufnahme von anorganischem Phosphat pro Mol verbrauchten Sauerstoff. Man drückt dies durch den sogenannten Phosphat-Sauerstoff-Quotienten aus, der im weiteren kurz als P/O-Quotient bezeichnet wird.)

In-vitro-Versuche mit Mitochondriensuspensionen ließen nach Hinzufügen von Thyroxin eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung erkennen (7, 39, 46, 50, 59, 60, 62 et al.). Hierbei erniedrigte Thyroxin die Effektivität, mit der die Phosphorylierung an die Zellatmung geknüpft war (1, 9, 59).

Bei in-vivo-Versuchen stellten Martius und Hess ebenfalls nach Thyroxingaben eine Erniedrigung des P/O-Quotienten fest. Eine Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung in vitro war jedoch erst nach Präinkubation von 20 - 60 Minuten Dauer bei 0°C zu erreichen. Dies würde mit den

Befunden übereinstimmen, daß die Zell- und die Erythrozytenmembran für Thyroxin relativ undurchlässig sind (53, 93). Nach Wiswell müssen in vivo mindestens 10 Stunden nach L-Thyroxininjektion vergehen, bis in dem isolierten Gewebe eine Zunahme der O_2 -Aufnahme nachweisbar wird (93). Diese Zeit soll zur Aufnahme in die Zelle oder zur Umwandlung in ein reaktionsfähiges Produkt notwendig sein (84, 93). Aus diesem Grunde vermuten die Autoren Martius et al., daß die früheren Versuche, die keinen Effekt des Thyroxins auf die Zellatmung hatten zeigen können (42, 64), auf zu geringe Hormonkonzentrationen bzw. zu kleine Beobachtungszeiträume zurückzuführen seien (60). Allerdings fanden auch Barker und Wiswell bei Zugabe von L-Thyroxin oder L-Trijodthyronin zu einem Medium, welches intaktes Gewebe enthielt, keine Steigerung der O_2 -Aufnahme, so daß eine in-vivo-Wirkung angezweifelt wird (9, siehe unten).

Interessant ist, daß eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung auch in Mitochondrien von Tieren gefunden wurde, die mit hohen Dosen Thyroxin behandelt worden waren (39, 60). Aus diesen Experimenten wurde damals geschlossen, daß diese Entkopplungsreaktion zusammen mit der kompensatorischen Änderung der Zellatmung eine Erklärung für den physiologischen Effekt der Schilddrüsenhormone vorbereite.

Tapley vermutete, daß diese Thyroxinwirkung an intakten Mitochondrien indirekt sei, da Thyroxin die oxydative Phosphorylierung, wie sie in isolierten Enzymsystemen vorkommt, nicht entkoppelt. Er fand, daß Thyroxin in Konzentrationen, die weit unter den für die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung notwendigen lagen, eine deutlich nachweisbare Anschwellung der Mitochondrien bewirkte (82). Andererseits erfolgte das Quellen von Lebermitochondrien hyperthyreoter Ratten viel leichter als bei Normaltieren (1, 32, 82), während sich die Mitochondrien hypothyreoter Ratten als weit stabiler erwiesen (82). Es besteht somit kein Zweifel, daß Veränderungen der Mitochondrienmorphologie bei Hyper- und Hypothyreosen auftreten (1). Veränderungen im Wassergehalt lassen vermuten, daß die primäre Aktion der Schilddrüsenhormone an aktiven oder passiven Transportmechanismen im Zusammenhang mit den Mitochondrien angreifen könnten. Aebi und Abelin fanden z.B., daß Schnitte aus hyperthyreoten Rattenlebern viel leichter Kalium ins Medium abgaben als Leberschnitte von euthyreoten Tieren (1). Die Autoren betrachten dies als sekundäre Konsequenz des verminderten Gehalts an energiereichem Phosphat. Die Insuffizienz der osmotischen und elektronenverschiebenden Regulationen in hyperthyreotem Lebergewebe sei die Folge des ATP-Mangels, welcher durch die postulierte Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung be-

dingt sei (1). Die von den Autoren durch differentielle Zentrifugierung bewiesene Vergrößerung der Mitochondrienfraktion wie auch die Aktivitätszunahme mancher Fermente wird als Beweis für eine sekundäre Anpassung an den verminderten Wirkungsgrad der Atmungskettenphosphorylierung bewertet (1, 92).

Tapley und Cooper dagegen vermuteten eine primäre Ursache und hielten die Entkopplung, wenn sie überhaupt in vivo vorkommen sollte, für sekundär.

Diese vorgenannten Befunde legen nahe, daß die in vitro beobachteten Ergebnisse eher einem pharmakologischen denn einem physiologischen Effekt des Thyroxins entsprechen. In diese Richtung weist auch, daß die zu einer Depression des P/O-Quotienten notwendige Thyroxinmengen weit über denjenigen liegen, die zur Erzeugung hyperthyreoter Züge beim Menschen benötigt werden (83).

Dagegen weist die Beobachtung einer Mitochondrienquellung bei Thyroxinkonzentrationen weit unter den für eine Entkopplung notwendigen Mengen darauf hin, daß die Permeabilität der Mitochondrienmembran, oder bestimmte Komponenten der Mechanismen, welche in die Anreicherung, Sekretion oder Distribution von Wasser und Elektrolyten verwickelt sind, der primäre Angriffspunkt für die Schilddrüsenhormone ist. Diese Vorstellungen werden noch besonders bestärkt durch die gefundene verminderte Stabilität von Mitochondrien, die aus hyperthyreoten Rattenlebern isoliert wurden (82).

Aus dem Vorhergesagten geht hervor, daß die Vorstellungen über die Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone noch weitgehend voneinander abweichen. Gerade in den neueren Arbeiten wird die ursprüngliche Vorstellung über die Entkopplungswirkung bei der oxydativen Phosphorylierung ganz zurückgestellt gegenüber den postulierten Veränderungen der Membranpermeabilität durch die Hormone der Schilddrüse. Dennoch bleibt die Veränderung des P/O-Quotienten ein gutes Maß für die Eingriffe im Zellstoffwechsel, so daß in den weiteren Ausführungen immer wieder auf diese - möglicherweise nur sekundären Erscheinungen - zurückgegriffen wird.

2. Antagonismus zwischen Schilddrüsenhormonen und Magnesium-Ionen

Die Notwendigkeit der Magnesium-Ionen für das System der Atmungskettenphosphorylierung in den Mitochondrien wurde in früheren Arbeiten, z.B. von Potter und Lehninger, bewiesen (52, 66). Weitere Aufklärung brachten Untersuchungen mit Mg^{28} (9, 54, 89, 97), nachdem dieses Isotop mit hoher spezifischer Aktivität zur Verfügung stand (51).

Cross, Taggart et al. konnten bestätigen, daß bei der Übertragung von anorganischem Phosphat durch die Atmungskettenphosphorylierung zur Veresterung Magnesium-Ionen notwendig waren. Bei völliger Abwesenheit von Mg^{++} im Medium sank der P/O-Quotient von 2,66 (vollständiges System) auf 1,06 ab (22).

Bain gelangte in seinen grundlegenden Untersuchungen an Mäusen, Ratten- und Kaninchengewebe in vitro zu dem Ergebnis, daß die Effektivität der oxydativen Phosphorylierung sehr stark von der Magnesium-Konzentration im Medium abhängt. Der beobachtete Effekt von Thyroxin auf die Atmungskettenphosphorylierung wurde bei Mg^{++} -Konzentrationen unter 12 micromol/l akzentuiert und zurückgedrängt bei Konzentrationen über dieser Stufe. Eine Hemmung der Atmungskettenphosphorylierung fehlte fast vollständig bei Magnesium-Konzentrationen über 24 micromol/l (7).

Diese Ergebnisse wurden in vollem Umfang von Hoch, Lipman-Wiswell, Braverman et al. bestätigt (39, 46, 49, 59, 88, 94).

In Erweiterung stellten Lardy et al. fest, daß die durch Thyroxin blockierte Aktivität des Kreatinkinase-Systems (3) durch Zugabe von Mg^{++} reaktiviert wurde (50). Weiterhin fanden Vitale, Hegsted, Nakamura, daß bei Ratten mit Magnesium-Mangel keine oxydative Phosphorylierung in den Herzmuskelmitochondrien durchgeführt werden konnte, was dahin gedeutet wurde, daß die Magnesium-Ionen in diesem isolierten System die gleichen Aufgaben wie in vivo haben. Der Magnesiumgehalt dieser Mitochondrien war signifikant niedriger als normal (88).

Diese Autoren fanden außerdem, daß die typischen Magnesium-Mangel-Erscheinungen bei jungen Ratten sich schon innerhalb von 4 Tagen entwickelten und die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung einen maximalen Effekt nach 8 Tagen zeigte (bezogen auf Herzmitochondrien) (48). Leber- und Nieren-Mitochondrien waren weit weniger empfindlich gegen Magnesium-Verarmung und zeigten nur eine geringgradige Verringerung des P/O-Quotienten. Ebenso

waren die Herzmitochondrien äußerst empfindlich gegen Thyroxininjektionen (10 mg/kg Körpergewicht). Eine maximale Senkung des P/O-Quotienten wurde bereits nach 10 Minuten erreicht und hielt etwa 30 Minuten an. Vorherige Injektion von 10 mg Mg^{++} verhinderte die entkoppelnde Wirkung von Thyroxin völlig (88).

Diese rapide metabolische Antwort steht in Kontrast zudem von MacIntyre, Davidsson et al. beobachteten langsamen, stufenweisen Absinken des Magnesium-Spiegels im Skelettmuskel. So fand sich nach z.B. 50 Tagen Magnesium-Mangel im Vergleich mit Kontrolltieren noch 80% der Magnesium-Ionen im Muskel (55, 73). Aus dieser Sicht stellten Beechey et al. (1959) Untersuchungen an Herzsarkosomen nach langer Periode des Magnesium-Mangels an und fanden - im Gegensatz zu früheren Untersuchern - keine Veränderungen des P/O-Quotienten. Die Autoren vermuten, daß die niedrigen P/O-Quotienten bei Vitale et al. nach so kurzer Zeit nur durch die Zerstörung der organisierten Enzymsysteme zu erklären sei, welche für die Erhaltung der Energie verantwortlich seien. Zu dem beobachteten Zeitpunkt waren die Magnesium-Konzentrationen im Herzmuskel möglicherweise noch völlig normal (11).

Eine vollständige Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung durch Thyroxin konnte bei Kombination von hypotonem Medium und niedrigen Magnesium-Spiegeln erreicht werden. Wenn Mg^{++} in steigenden Mengen zugefügt wird, wird die Entkopplungswirkung zunehmend überwunden (83). Ebenso heben Magnesium-Ionen die Senkung des Wirkungsgrades der Atmungskettenphosphorylierung auf, welche man bei Mitochondrien beobachtet, die aus der Leber von hyperthyreoten Ratten gewonnen wurden. Potter und Siekevitz sahen in der Verbesserung der Atmungskettenphosphorylierung durch hinzugefügte Magnesium-Ionen eine Aktivierung der Mg^{++} -abhängigen ATPase (67, 92).

In diese Ergebnisse fügt sich die Beobachtung von Baltschewsky ein, daß Rattenlebermitochondrien innerhalb von Minuten anschwellen, wenn sie in ein magnesiumfreies Milieu gebracht wurden. Sie zeigten dann auch sogleich Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung (8, 82).

Umgekehrt kann die Quellung von Mitochondrien, die durch Thyroxin erzeugt wurde (10^{-5} M Thyroxin im Medium), durch 10^{-3} M $MgCl_2$ teilweise und durch 10^{-2} M $MgCl_2$ vollständig verhindert werden (82).

Diese Ergebnisse demonstrieren den Antagonismus zwischen Thyroxin und Magnesium-Ionen, was von großem Interesse für die Beziehungen zwischen

Magnesium und Thyroxin an der Zellmembran bzw. im System der oxydativen Phosphorylierung ist (81, 83).

Der postulierte entkoppelnde Effekt der Schilddrüsenhormone kann offensichtlich nicht auf der Basis einer Entfernung von Magnesium-Ionen aus dem Milieu, z.B. durch Bildung von undissoziierten Magnesium-Thyroxin-Komplexen, erklärt werden (83). Dies wurde ursprünglich von Kuby, Noda et al. und von Bain als die Ursache der Hemmung angesehen (7, 49, 50). Denn nach Maley und Lardy wäre dies nicht mit der Stabilitätskonstanten des Magnesium-Thyroxin-Komplexes und den Konzentrationen dieser beiden Substanzen in den untersuchten Medien vereinbar (59). Mit Tapley und Cooper ist vielmehr zu vermuten, daß eine Wechselwirkung (interaction) zwischen Thyroxin und Magnesium an kritischen Stellen der Mitochondrienmembran entscheidend sei. Dies braucht jedoch nicht unbedingt im Sinne einer kompetitiven Hemmung verstanden zu werden (83).

Diese Konkurrenz an den postulierten "bindenden Strukturen" ist jedoch nicht für Magnesium-Ionen völlig spezifisch: Mit Co^{++} - und in schwächerem Maße auch mit EDTA - ist ebenfalls eine Wiederherstellung der Atmungskettenphosphorylierung zu erreichen. Andererseits ist Magnesium nicht in der Lage, die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung zu verhindern, welche durch andere Substanzen (etwa DNP und Ca^{++}) bewirkt wird (82, 84, 94). Vielleicht sind topographische und strukturelle Unterschiede dieser "kritischen Stellen" für die genannten Erscheinungen verantwortlich.

Magnesium-Ionen können auch den entkoppelnden Effekt von L-Trijodthyronin und anderen Acetessigsäureanaloga entgegenwirken (84). Dies ist deshalb von großem Interesse, da diese Verbindungen keine unlöslichen Komplexe mit Mg^{++} eingehen können (siehe oben, 62).

Vitale et al. zeigten, daß hohe Dosen von Magnesium in der Nahrung vollständig den entkoppelnden Effekt einer Thyroxinfütterung auf die Herzmuskelmitochondrien verhinderten (88). Außerdem wurden die thyroxinbedingten Wachstumsstörungen überwunden. Nach Ansicht dieser Autoren steigert Thyroxin daher den Magnesium-Bedarf. Jedoch nicht alle Untersucher konnten diese Steigerung des Magnesium-Bedarfs nachweisen. Gerade in neueren Untersuchungen sahen Corradino und Parker bei Propylthiouracil-Verfütterung keinen Effekt auf den Magnesium-Bedarf: Die Gewichtszunahme der Ratten blieb von der zugeführten Magnesium-Menge unberührt (21). Ebenso bestätigte Forbes (1965), daß Thyroxin die Gewichtszunahme junger Ratten zwar verminderte, nicht aber die Magnesium-Mengen beeinflusste, die bei

einer bestimmten Thyroxinmenge zur optimalen Gewichtszunahme benötigt wurden (30). Auch bei Gabe von 1 g Mg^{++} täglich i.m. an Euthyreote und Myxoedemkranke zeigte keiner der Patienten eine Veränderung des Grundumsatzes (29, 95).

Ein direktes Einwirken von Mg^{++} auf die Funktion der Schilddrüse wurde von Kleiber et al. vermutet: Sie beobachteten bei Ratten konstante Vergrößerung der Thyreoidea bei Magnesium-Mangel (45). Eine erhöhte Magnesium-Zufuhr bewirkte eine relative Gewichtsabnahme der Schilddrüse (21). Eine veränderte Magnesium-Bilanz hatte somit Einfluß auf den funktionellen Zustand der Thyreoidea. Nach Corradino, Parker war der größere Drüsenumfang bei Magnesium-verarmten Ratten der Ausdruck einer thyreoidalen Überfunktion, bedingt durch eine vermehrte Ausschüttung von TSH. Allerdings war bei unterschiedlicher Magnesium-Zufuhr keine signifikante Änderung des Serum-PBI¹³¹ und der ausgeschiedenen Schilddrüsenhormone nachzuweisen (21).

Über die Magnesium-Diurese bei Erkrankungen der Schilddrüse werden ebenfalls keine einheitlichen Angaben gemacht: Tapley et al. fanden, wie oben schon ausgeführt, eine deutlich gesteigerte Mg^{++} -Ausscheidung bei Hyperthyreose. Dies wurde von anderen Untersuchern verneint (30).

Ebenso fand Forbes keine Steigerung der Ca^{++} -Ausscheidung, wohl aber der Phosphat-Diurese. Dies ist insofern von Interesse, da der Autor - in Übereinstimmung mit Gershoff, Vitale et al. - den protektiven Effekt von Thyroxin gegen Nierenverkalkungen, die typischerweise bei langdauernden Magnesium-Mangelzuständen auftreten, bestätigen konnte (30, 32, 56). Den Autoren erscheint es ebenfalls möglich, daß die genannten Thyroxineffekte auf die Ca^{++} -, Mg^{++} - und Phosphat-Balance zum Teil indirekt seien, etwa durch den allgemeinen metabolischen Stimulus durch Schilddrüsenhormone und den relativen Energiemangel bei thyroxinbehandelten Tieren.

3. Beziehungen zwischen Körpertemperatur und Serum-Magnesium-Konzentrationen

Die schon lange bekannte Steigerung des Grundumsatzes bei Hyperthyreose und Senkung bei Hypothyreose (mit den einhergehenden Änderungen der Körpertemperatur) einerseits und die von mehreren Autoren festgestellten niedrigen Serum-Magnesium-Werte bei Hyperthyreosen bzw. über der Norm liegenden Magnesium-Konzentrationen bei Myxoedem andererseits (2, 35,

71), legten den Versuch nahe, diese Veränderungen miteinander in Verbindung zu bringen:

Heagy und Burton (1948) stellten fest, daß intravenöse Gaben von $MgCl_2$ die Aktivität, Grundumsatz und die Rektaltemperatur der Versuchstiere senkte. Dabei war es gleichgültig, ob sich die Tiere in warmer, kalter oder normaler Umgebungstemperatur aufhielten (37).

Umgekehrt konnten Axelrod und Bass durch zunehmende Unterkühlung signifikante Serum-Magnesium-Erhöhrungen bei Hunden erzeugen (6, 65). In die gleiche Richtung weisen konstant höhere Magnesium-Spiegel bei Tieren im Winterschlaf (Riedesel-Folk). Die Steigerung der Serum-Werte betrug je nach Spezies 26 - 62%. Auffallend war, daß die Anhebung des Magnesium-Spiegels, z.B. bei Fledermäusen, schon 1-2 Stunden nach Winterschlafbeginn aufgetreten und bereits einige Stunden nach Erwachen wieder auf normale Werte abgesunken waren (70). In diese Vorstellungen fügen sich auch die Untersuchungen von Syllm-Rapoport ein, die im chronischen Versuch an Hunden eine Hypothermie durch Magnesium-Mangel erzeugen konnten (80).

Weiterhin ist der Bedarf an Magnesium bei Tieren erhöht, die längere Zeit der Kälte ausgesetzt wurden (38). Von den Autoren Hegsted, Vitale et al. allerdings wurde dieser erhöhte Bedarf einzig der erhöhten Aktivität der Schilddrüse bei Kältereizen zugeschrieben und der Zusammenhang mit Hypothermie und verringertem Grundumsatz abgelehnt (23, 38).

Heagy und Burton allerdings vermeinten auf Grund ihrer Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Grundumsatz und Magnesium-Spiegel: Bei Durchführung einer künstlichen Fiebertherapie (allerdings in einer nur kleinen Serie von gesunden Versuchspersonen) fand sich keine signifikante Relation zwischen Körpertemperatur und Serum-Magnesium-Spiegel. Zumindest waren die Veränderungen der Magnesium-Konzentrationen mit der Körpertemperatur zu gering, um von physiologischer Bedeutung zu sein (37).

Somit ist eine Entscheidung nicht möglich, ob die obengenannten Zusammenhänge bestehen.

IV EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Untersuchungsmethoden

Die Untersuchungen wurden ausschließlich mit der Ammoniumphosphatmethode von Simonsen, Westover und Wertman unter Beachtung der von Heaton angegebenen Modifikationen durchgeführt (34, 76):

Zur Bestimmung des Magnesium-Gehaltes von Erythrozyten wurden mit Na-Vetren trocken präparierte Glasröhrchen verwandt. Das heparinisierte Blut wird bei 400 U/min 30' zentrifugiert, der Überstand abgesaugt, so daß man das Erythrozytenkonzentrat zurückbehält (bzw. zur Serumgewinnung: 15' zentrifugieren bei 4000 U/min und Abpipettieren des nicht-hämolytischen Serums).

Bei sämtlichen Bestimmungen wurde aus Gründen der Genauigkeit für Erythrozyten Vierfach- und für Serum Dreifach-Bestimmung durchgeführt. Die angegebenen Werte sind die arithmetischen Mittelwerte aus den Vierfach- bzw. Dreifach-Bestimmungen.

In ein 15 ml-Zentrifugenglas werden 3,6 ml entionisiertes Wasser und 0,4 ml Erythrozytenkonzentrat einpipettiert (bzw. 2 ml entionisiertes Wasser und 2 ml Serum). Zur Calcium-Fällung gibt man 1 ml 4% Ammoniumoxalatlösung und läßt nach kräftigem Schütteln (30 ") 3 Stunden stehen. Es wird dann bei 3500 U/min 10' zentrifugiert und in ein 5 ml-Zentrifugenglas abdekantiert. Der Niederschlag wird mit 2 ml 2% Ammoniumhydroxydlösung ausgewaschen (30" Schütteln, zentrifugieren bei 3500 U/min 10' lang). Die Waschflüssigkeit wird dem Dekantat zugegossen, und zur Bildung des Magnesium-Ammoniumphosphat-Komplexes werden 1 ml 2% primäres Kaliumphosphat (30" durchmischen) und 1 ml 25% Ammoniumhydroxyd einpipettiert. Die Gläser werden geschlossen, ausgiebig geschüttelt und über Nacht stehengelassen. Am nächsten Tag wird bei 3500 U/min 10' zentrifugiert und der Überstand abgeschüttelt. Die Gläser läßt man 5' durch Umkehren auf Filtrierpapier abtropfen, und der Inhalt wird mit 5 ml Magnesium-Waschreagenz aufgearbeitet. Danach wieder zentrifugieren. Dieser Arbeitsgang wird 2-mal wiederholt (Heaton) und die Gläser sodann zur Alkoholentfernung bei 80°C 45' getrocknet.

Um die Bestimmung photometrisch durchführen zu können, gibt man zu dem getrockneten Niederschlag 1 ml Ammoniumvanadatereagenz, 8 ml entionisiertes Wasser und 1 ml Ammoniummolybdatlösung. Die Ablesung erfolgt nach 5'

im Eppendorf-Photometer mit dem Filter Hg 436 nm unter Verwendung von Küvetten mit 10 mm Schichtdicke.

Durch Multiplikation der gefundenen Extinktionen mit dem Faktor 42,64 für Erythrozyten bzw. 8,528 für Serum erhält man die Magnesium-Konzentrationen in mval/l (Hänze, 34).

Der Magnesium-Gehalt der Erythrozyten wird nach Bestimmung des Wassergehaltes durch die Formel:

$$\text{mval/ml Zellw.} = \frac{\text{mval/l Erythr.-Konz.} \cdot 100}{\% \text{ Erythr.-Wassergehalt} \cdot 10}$$

auf mval/l Zellwasser umgerechnet (34).

Als Normalwerte fanden sich bei dieser Methode für Serum-Magnesium $1,73 \pm 0,14$ mval/l und ein Erythrozytengehalt von $4,93 \pm 0,53$ mval/l (bzw. $7,30 \pm 0,78$ mval/l Zellwasser).

2. Statistische Berechnungen

- a) Bei der Prüfung, ob die Serum-Magnesium-Werte bei Hyperthyreotikern signifikant von den Serum-Magnesium-Werten abweichen, die bei gesunden Personen gefunden werden, wurde der sogenannte U-Test verwandt. Er dient zur Prüfung einer Abweichung eines Durchschnittes von seinem theoretischen Wert (hier dem Normalwert bei gesunden Personen) (18).

Hierbei wurden $N = 21$ Werte x_i gemessen. Der Durchschnitt der Grundgesamtheit ($\mu = 1,73$ mval/l) ist gegeben.

Berechnet man für die Patienten mit Hyperthyreose den Durchschnitt $\bar{x}$ und die Standardabweichung s der N Einzelwerte x_i , so ergibt der Wert

$$U = \frac{(\bar{x} - \mu) \cdot \sqrt{N}}{s}$$

ein Maß für die Abweichung der beobachteten von den theoretischen Werten.

Die Häufigkeitsverteilung von U entspricht der Normalverteilung mit $\mu = 0$ und $\sigma = 1$. Sie ist symmetrisch in bezug auf $U = 0$. Zu jedem Wert U läßt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, einen größeren Wert als $+U$ oder einen kleineren Wert als $-U$ für eine Gruppe von

Beobachtungswerten mit dem Durchschnitt $\bar{x}$ zu finden.

Überschreitet der Wert von U den zum Beispiel in den Geigy-Tabellen angegebenen Wert von $U_{0,05} = 1,96$ bzw. $U_{0,01} = 2,58$, so kann man mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bzw. 1% die sogenannte Nullhypothese ablehnen, mit der hier zum Beispiel gesagt wird, daß zwischen den Werten der Hyperthyreotiker und denen von Normalpersonen keine Unterschiede bestehen.

- b) Mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsrechnung soll geprüft werden, ob und inwieweit zwei meßbare Werte (hier zum Beispiel die Konzentrationen von Magnesium im Serum und im Erythrozyten) miteinander zusammenhängen. Hierbei wird, wenn beide Merkmale gleichwertig sind, mit Hilfe sogenannter Regressionslinien bestimmt, in welchem Maße sich die eine Größe bei Veränderung der anderen mitverändert. Da dies bei gleichwertigen Merkmalen in beiden Richtungen erfolgen kann (also von x nach y und von y nach x), entstehen hierbei zwei Regressionslinien. Aus dem Neigungswinkel, den diese beiden Linien miteinander bilden, kann dann das Ausmaß der Abhängigkeit beider Größen (der sog. Korrelationsfaktor r) geschätzt werden.
- c) Zur Prüfung, ob bei hyperthyreoten Patienten nach Therapie ein eindeutiger Anstieg der Magnesium-Konzentrationen im Serum zu verzeichnen war, wurde die Überschreitungswahrscheinlichkeit P berechnet:

Hat man eine Grundgesamtheit vor sich, deren Werte alternativ verteilt sind (zum Beispiel wie hier: Anstieg der Magnesium-Werte nach Behandlung - kein Anstieg), so ist die Wahrscheinlichkeit P_x , daß sich x Elemente zufällig in der einen und (n-x) in der anderen Kategorie befinden nach

$$p(x) = \binom{N}{x} \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^N$$

gegeben.

Der Wert 1/2 kommt daher, daß bei Unabhängigkeit der Magnesium-Werte von der Behandlung beide Merkmalskategorien + (Anstieg) und - (kein Anstieg) in der Population ungefähr gleich häufig auftreten müssen ($\pi = 1/2$). Die Überschreitungswahrscheinlichkeit P, daß sich x oder weniger Elemente in der einen Kategorie befinden, setzt sich aus den Einzelwahrscheinlichkeiten zusammen $p(x) + p(x-1) + \dots + p(0)$.

Als Summe geschrieben:

$$P = 2 \cdot \left(\frac{1}{2} \right)^N \cdot \sum_{i=0}^x \left(\frac{N}{i} \right)$$

bei zweiseitiger Überschreitungswahrscheinlichkeit.

3. Untersuchtes Krankengut

Es wurden Magnesium-Bestimmungen an 21 hyperthyreoten, 2 hypothyreoten Patienten und 4 Patienten mit toxischem Adenom durchgeführt. Die Kranken entstammen alle dem Krankengut der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz. Die Bestimmungen erfolgten im Zeitraum Dezember 1965 bis August 1966. Von den insgesamt 27 Patienten waren 24 Frauen und 3 Männer. Die Altersverteilung lag zwischen 22 und 69 Jahren. Die Auswahl der Patienten erfolgte zum einen nach dem klinischen Erscheinungsbild (Tabelle 1) und zum anderen nach den Ergebnissen des Radiojodtestes in Kombination mit der Schilddrüsenszintigraphie (Tabelle 2).

Für die Beurteilung aus klinischer Sicht wurden zum Beispiel die für Hyperthyreosen charakteristischen Zeichen bewertet: Heißhunger, Gewichtsabnahme, Tachykardie, eventuell mit anfallsweisem Herzasen, und eine große Blutdruckamplitude. Weiterhin Hyperhidrosis, Glanzaue, feinschlägiger Tremor der Finger, eine Steigerung der Sehnenreflexe und die nach unten tendierenden Werte für veresterte Fettsäuren und Cholesterin. Andere typische Zeichen einer Hyperthyreose, wie vermehrter Haarausfall, positives Gräfe-, Möbius-, Stellwag- oder Dalrymple'sches Zeichen, Vorliebe für Aufenthalt in kühlen Räumen und EKG-Veränderungen waren ebenfalls in den meisten Fällen nachweisbar, wurden jedoch aus Platzgründen nicht mit in die Tabelle aufgenommen.

Ausgehend von eindeutigen klinischen Krankheitsbildern wurden daher auch drei Patienten mit in die Bestimmungen aufgenommen, die nach dem Radiojodtest noch in den oberen Bereich der Norm fielen (Pat. 4, 8, 9). Einige weitere Patienten, die sowohl im klinischen Bild wie auch im Radiojodtest und Schilddrüsenszintigramm nicht die Möglichkeit einer eindeutigen Diagnosestellung erlaubten, wurden aus dem Untersuchungsgut ausgeschieden.

Von den untersuchten Patienten hatten 9 Kranke geringgradige Myokardschädigungen und ventrikuläre Extrasystolen, wahrscheinlich auf der Basis der zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankung. Drei Patienten hatten einen guteingestellten Diabetes mellitus, eine Patientin zusätzlich einen Morbus Werlhof.

Nummer	Name	Gewichts- änderung	Tremor	Tachycardie	Heißhunger	Sehnenreflexe	Blutdruck (mm Hg.)	Hyperhidrosis	Glanzauge	Grundumsatz	Calcium-Ionen	Cholesterin-Werte	Krankheitsdauer (Jahren)	Diagnose
1	V.A.	-20	+	++	+		190/105	+		+59%	5,2	n 3	3	Thyreotoxikose
2	S.O.	-24	+	+	(+)		210/100	o o	+61%	4,8	4,8	1,5	Hyperthyreose	
3	K.O.	-16	+	(+)	+		140/90	+	o		4,7	n 8	8	Hyperthyreose
4	H.A.		+	++ (+)	+		170/80	+	o		5,1	6	6	Hyperthyreose
5	L.M.	-8	o	+	(+)	+	170/50	+	+	+49%	5,3	1 9	9	Hyperthyreose
6	M.E.	o		+	+		110/55	o	+		5,1	n	0,1	Thyreoiditis
7	F.F.	-6		o			150/80	+			5,2	1 1	1	Hyperthyreose
8	S.D.		+	+	+		145/85	+	+	+3%	4,8	n 6	6	Hyperthyreose
9	W.E.	-10	+	+	(+)	+	150/80	+	-		5,1	1 1	1	Hyperthyreose
10	O.L.	-6	+	(+)			175/100	+	+		5,3	6	6	Hyperthyreose
11	S.I.	-10	+	++	+		160/85	+	+		5,3	n 2	2	Hyperthyreose
12	G.C.	-28	+	+	+		190/75	+			5,1	1 4	4	Hyperthyreose
13	B.C.	-20	+	+	+	+	170/90	+	+	+79%	5,3	1 2	2	Morbus Basedow
14	K.E.	o	+	+	+	+	140/60	+	+	+60%	5,0	1 0,1	0,1	Hyperthyreose
15	P.H.	-10		+		+	150/80	+		+10%	5,1	5	5	Hyperthyreose
16	T.M.	-15	+	+	+	+	160/85	+	+		5,0	1 3	3	Hyperthyreose
17	F.K.	o	+	+		+	145/75	+	+			1	1	Hyperthyreose
18	B.B.	-10	+				160/95					1 2	2	Hyperthyreose
19	K.M.	-14	+	+			105/75		+	5%		1 2	2	Hyperthyreose
20	W.K.	-8	+		+		170/90	+			5,1	1	1	Hyperthyreose
21	B.M.	-6	+	+		+	160/85	+			4,9	3	3	Hyperthyreose
22	F.T.		+	+		+	210/110	+			4,9	n 4	4	Tox. Adenom
23	E.A.	-6		+	+	+	150/90				4,8	1 2	2	Tox. Adenom
24	B.M.	-12	+	+		+	135/75	+	+	+29%	4,8	1	1	Tox. Adenom
25	G.B.		+	+	+	+	160/100	+	+		4,6	1 1	1	Tox. Adenom
26	S.M.	+10								-31%		-	1	Myxoedem
27	K.L.	+8								-22%		1 2	2	Myxoedem

Nr.	Iat. Alter Geschlecht	Radiojodtest				Therap.	Magnesium-Nerve	Bemerkungen
		3h	7h	24h	48h			
1	V.A. 39 F	56	66	69	63	Op	1,61 4,60 7,27	vorbehandelt
2	S.O. 62 F	30	50	57	48	Favistan	1,67 4,47 6,97	unbehandelt
3	K.O. 64 F	53	68	88	87		1,12 4,18 6,35	vorbehandelt
4	H.A. 37 F	23	35	47	42	Thybon	1,67 4,29 6,72	
5	L.M. 28 F	67	67	63	62	Favistan	1,41 5,07 8,02	vorbehandelt
6	M.E. 22 F	64	73	59	49		1,39 4,35 6,71	unbehandelt
7	F.F. 52 F	62	64	60	54	I ¹³¹	1,47 5,02 7,86	
8	S.D. 30 M	24	35	49	45		1,53 5,23	Rezidiv
9	W.E. 28 F	26	35	49	49	Propyol	1,83 4,67 7,24	
10	O.L. 36 M	38	45	50	43	Thybon	1,62 4,93 7,69	unbehandelt
11	S.I. 26 F	64	59	47	39	Op	1,45 5,05 7,76	unbehandelt
12	C.C. 69 F	28	33	49	58	Op	1,40 4,30 6,63	unbehandelt
13	B.G. 60 F	50	51	46	39	Op	1,05 4,27 6,86	unbehandelt
14	K.E. 26 F	69	69	57	55	Op	1,47 5,28 8,18	unbehandelt
15	P.H. 42 F					Thybon	1,48 4,56 7,22	vorbehandelt
16	T.M. 26 F	41	56	58	61	Op	1,50 4,56	
17	F.K. 22 F	69	78	80	74	Thybon	1,29 4,12	unbehandelt
18	B.B. 55 F	60	72	59	69	I ¹³¹	1,74 4,66 7,16	vorbehandelt
19	K.M. 59 F	43	56	58	61	I ¹³¹	1,38 4,48 6,97	vorbehandelt
20	V.K. 54 M						1,66 4,72 7,37	vorbehandelt
21	B.M. 65 F	48	48	64	65	I ¹³¹	1,63 5,30 8,23	vorbehandelt
22	F.W. 77 F	31	47	54	47	I ¹³¹	1,96 5,56 8,63	unbehandelt
23	E.A. 30 F	46	48	58	51	Op	1,66 5,32 8,36	unbehandelt
24	B.M. 43 F	55	60	86	61	Op	1,98 4,92 7,72	vorbehandelt
25	C.B. 62 F	45	55	58	56	Op	1,91 4,84	unbehandelt
26	S.M. 47 F	2	2	1	1	Thyreoid.	1,78 6,08 9,57	
27	K.L. 37 F	3	6	11	9	Thyreoid.	1,93 5,90 9,12	unbehandelt

Keine der aufgeführten Patienten hatten jedoch eine gleichzeitig bestehende hepatische oder renale Erkrankung, so daß etwa durch diese Erkrankungen ausgelöste Änderungen der Magnesium-Konzentrationen in den Flüssigkeitsräumen des Körpers ausgeschlossen werden konnten (34, 91). Ausweislich der Krankenblätter wurde weiterhin sichergestellt, daß während des Untersuchungszeitraumes von den Probanden keine magnesiumhaltigen Medikamente und keine Diuretika verabreicht wurden. Alle anderen Medikationen, wie Sedativa, Herzglykoside, Insulin usw. wurden in vollem Umfang weitergeführt (57, 58).

Nach Sicherstellung der Diagnose wurden alle Patienten der adäquaten Therapie zugeführt: Von den 21 Hyperthyreosen wurden 9 strumektomiert, 6 mit therapeutischen Dosen von I^{131} und 4 mit Thyreostatika behandelt (Tabelle 2). Eine Patientin lehnte die Operation ihres toxischen Adenoms ab, eine weitere war durch Sedierung einzustellen. Die beiden Hypothyreosen wurden mit Thyreoidin behandelt. Bei 10 Patienten konnten Magnesium-Bestimmungen nach erfolgreicher Therapie durchgeführt werden.

4. Ergebnisse

In Abbildung 1 sind die Magnesium-Konzentrationen im Serum und Erythrozyten bei Patienten mit Hyperthyreose dargestellt. Vor der Therapie lagen die Serum-Magnesium-Konzentrationen von 19 Patienten unter dem Mittelwert für Normalpersonen (siehe methodischer Teil). Zwei überschritten diesen Wert. Innerhalb der $-1s$ -Grenze (bis 1,59 mval/l) fanden sich 11 Hyperthyreosen. Jenseits der $-2s$ -Grenze weitere 8 Patienten. Der Mittelwert errechnet sich mit $1,504 \pm 0,195$ mval/l. Nach dem U-Test ergibt sich hieraus ein $U = 7,035$, welches signifikant größer als das in den Geigy-Tabellen angegebene $U_{0,01} = 2,58$ ist. Die Nullhypothese, das heißt die Annahme, es bestehe kein Unterschied zwischen den extrazellulären Magnesium-Konzentrationen bei Hyperthyreosen und Euthyreosen ist somit bei 1% Irrtumswahrscheinlichkeit abzulehnen (siehe statistische Berechnungen).

Das Ausmaß der Magnesium-Senkungen im Serum war in keiner Weise mit der Krankheitsdauer und der in dem klinischen Erscheinungsbild manifestierten Schwere der Schilddrüsenerkrankung in Beziehung zu setzen (Tabelle 1 und 2). Ebenso ließen sich keine Korrelationen zum Alter und Geschlecht, dem Grad der Gewichtsabnahme oder der Grundumsatzänderung erkennen. Am ehesten ist noch eine Beziehung zwischen den Änderungen im Radiojodtest und den Senkungen der Magnesium-Konzentrationen im Serum zu ver-

muten; Die unvorbehandelten Hyperthyreosen mit einer sehr starken Senkung der Serum-Magnesium-Spiegel zeigen auch im Radiojodtest besonders markante Steigerungen des intrathyreoidalen Jodumsatzes. Eine Korrelation ist jedoch auch hier nicht aufzustellen.

Der Mittelwert der Magnesium-Konzentrationen in den Erythrozyten bei Hyperthyreose lag bei $4,67 \pm 0,345$ mval/l Erythrozytenkonzentrat. 14 Bestimmungen ergaben Werte unter dem theoretischen Mittelwert, und 7 hatten höhere Werte (Abb. 1 b). Im U-Test errechnete sich $U = 1,38$, so daß eine signifikante Erniedrigung der erythrozytären Magnesium-Konzentrationen bei Hyperthyreose nicht angenommen werden darf.

In Abbildung 2 sind die Magnesium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten einander zugeordnet. Mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsrechnung (siehe statistische Berechnungen) ist ein $r = +0,319$ von Mg_{Ery} und Mg_{Serum} berechnet worden. Bei den hier berücksichtigten $n-2 = 19$ Freiheitsgraden ist der gefundene Wert kleiner als der in den Geigy-Tabellen angegebene Wert von $0,575$, so daß eine Korrelation zwischen den Magnesium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten nicht angenommen werden darf.

In der Abbildung sind die beiden errechneten Regressionslinien

$$\begin{aligned}x_R &= 0,182 y + 0,556 \\ \text{und } y_R &= 0,561 x + 3,827\end{aligned}$$

eingezeichnet. Sie schneiden sich mit den Koordinaten $\bar{x}$ und $\bar{y}$ (den errechneten Mittelwerten für die Magnesium-Konzentrationen im Serum bzw. in den Erythrozyten). Der Winkel zwischen den beiden Geraden ist ein Maß für die eventuell bestehenden Beziehungen. Auf diese Weise ist auch graphisch eine Korrelation zu verneinen.

Aus dem Kollektiv der Hyperthyreosen wurden die vier toxischen Adenome ausgegliedert: Die gemessenen Werte zeigen ein völlig anderes Verhalten als das bei den anderen Hyperthyreosen beobachtete: Die Serum-Magnesium-Konzentrationen lagen bei 3 Patienten über dem theoretischen Mittelwert (im +2s-Bereich), einer leicht darunter. Bei den Erythrozyten waren bei zwei Patienten deutliche Erhöhungen festzustellen und zwei lagen im Normbereich. Bezieht man die Meßergebnisse nicht auf die Normalwerte, sondern auf die gefundenen Mittelwerte hyperthyreoter Patienten, so finden sich die Serum-Magnesium-Konzentrationen wie auch die erythrozytären Werte eindeutig darüber.

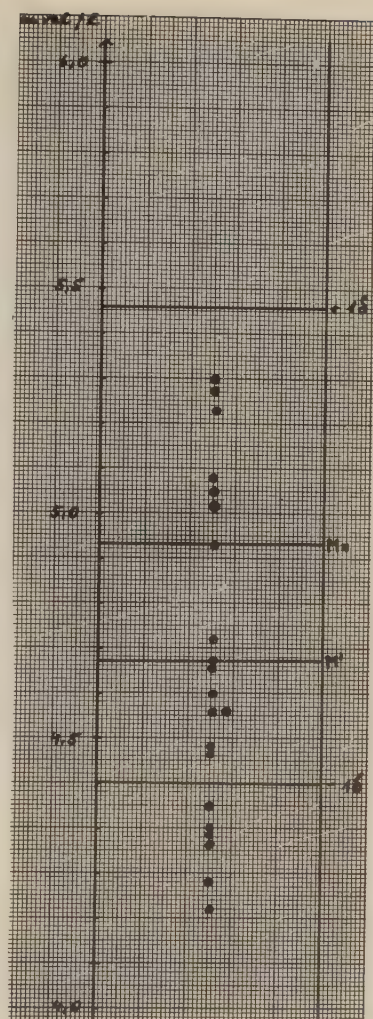
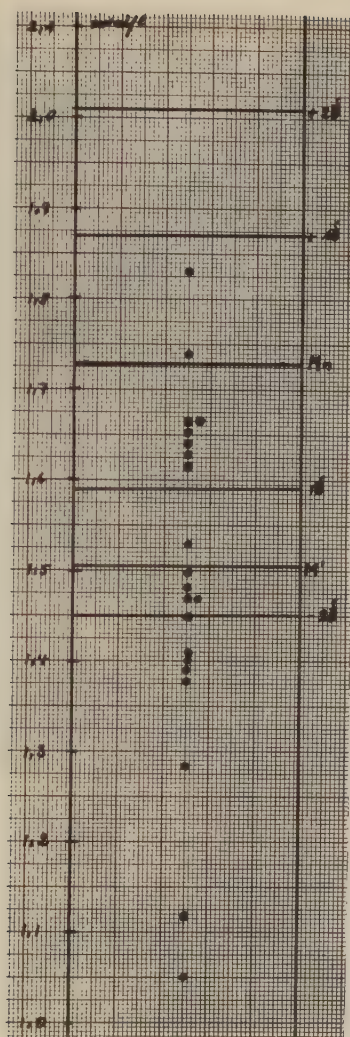


Abb. 1 Serum- und Erythrozyten-Magnesium-Werte von 21 Patienten mit Hyperthyreose
 M_n : Mittelwert von Normalpersonen
 M_h : Mittelwert bei Hyperthyreose)

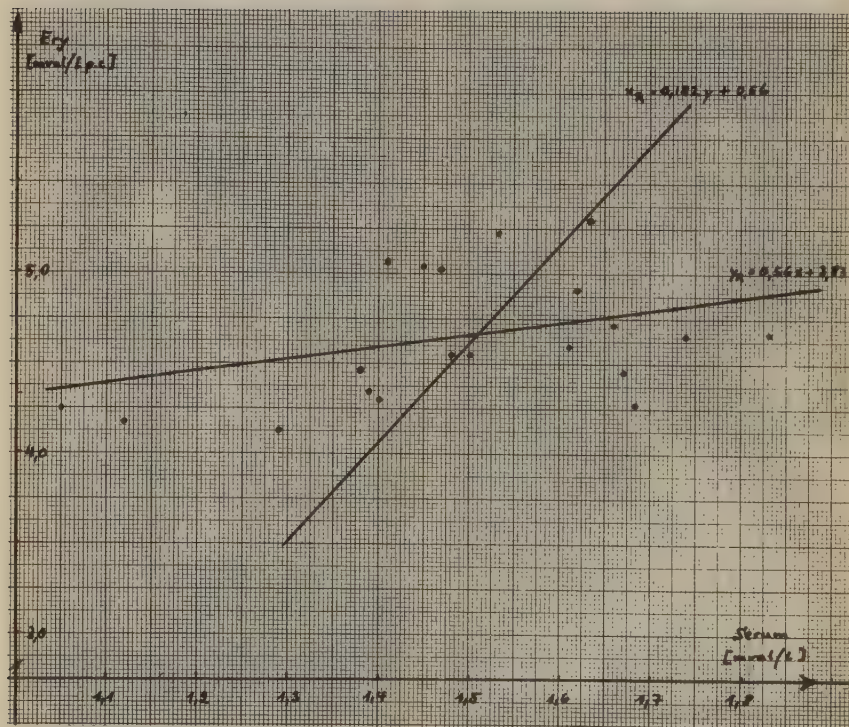


Abb. 2

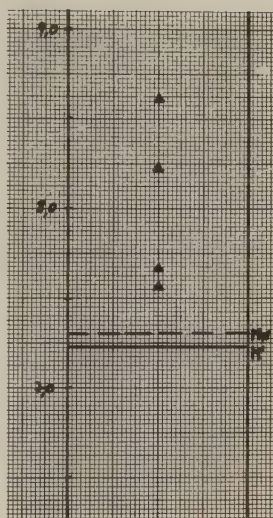
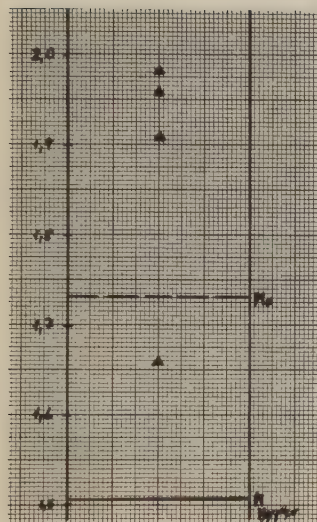
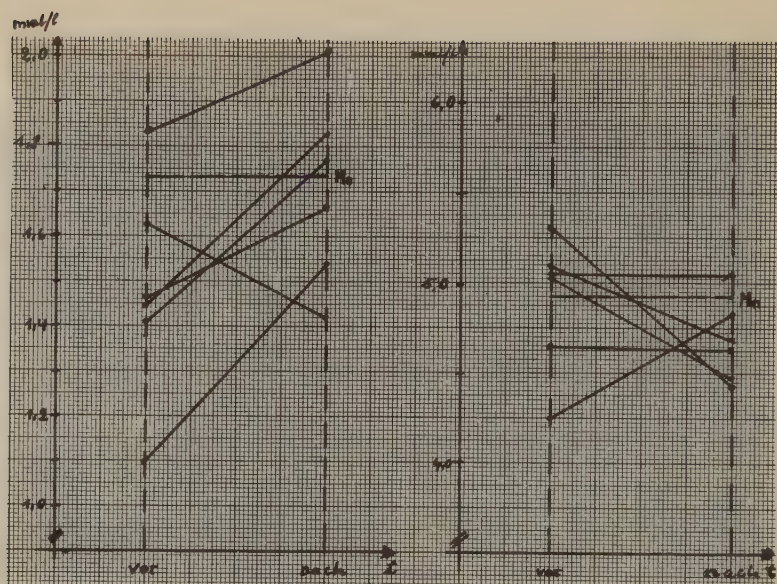
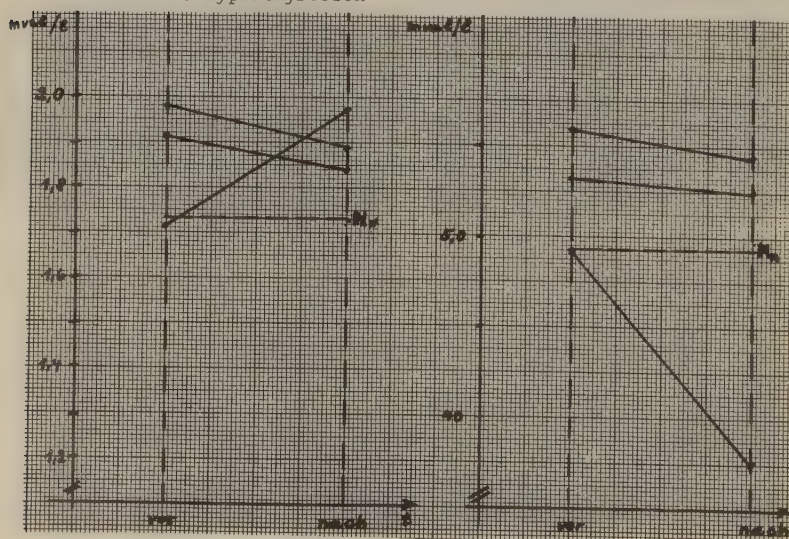


Abbildung 3



a) Hyperthyreosen



b) Toxische Adenome

Abb. 4 Veränderung der Magnesium-Konzentrationen im Serum und in den Erythrozyten unter der Therapie bei 6 Hyperthyreosen und 3 toxischen Adenomen

Von den zwei beobachteten hypothyreoten Patienten lagen die Serum-Magnesium-Werte wie auch die Magnesium-Konzentrationen in den Erythrozyten im einen Fall (Patient 27) im oberen Normbereich, und im anderen (Patient 26) waren sie deutlich erhöht. Genauere Untersuchungen waren durch die geringe Patientenzahl im Beobachtungszeitraum nicht möglich (Tab. 2).

Nach adäquater Therapie stiegen die Serum-Magnesium-Werte von vier der erfaßten fünf Hyperthyreotiker mit initial niedrigen Magnesium-Spiegeln auf normale Werte an. Ein weiterer Patient (Nr. 9), dessen Serum-Magnesium-Werte im oberen Normbereich lagen, ließ ebenfalls ein Ansteigen erkennen. Eine Patientin mit ursprünglich leicht erniedrigten Serum-Magnesium-Werten (Nr. 24) zeigte nach Therapie mit I^{131} ein Absinken der Magnesium-Konzentrationen (Tabelle 3 und Abbildung 4).

Nr.	Therapie	Magnesium-Konzentrationen					
		vor Therapie			nach Therapie		
5	Favistan	1,41	5,07	8,02	1,78	4,58	7,53
7	I^{131}	1,47	5,02	7,86	1,67	4,46	6,93
9	Propycil, Thyreoidin	1,83	4,67	7,24	1,96	4,65	7,31
11	Strumektomie	1,45	5,05	7,76	1,83	5,05	7,84
13	Strumektomie	1,05	4,27	6,86	1,54	4,83	7,67
21	I^{131}	1,63	5,30	8,23	1,42	4,41	6,87
22	I^{131}	1,96	5,56	8,63	1,84	5,47	8,32
23	Strumektomie	1,66	5,32	8,36	1,98	5,28	8,28
24	Strumektomie	1,98	4,92	7,72	1,89	3,77	5,89

Tab. 3 Gegenüberstellung der extrazellulären und intraerythrozytären Magnesium-Konzentrationen bei 6 Hyperthyreosen und 3 toxischen Adenomen vor und nach Therapie

Für $N = 6$ (Anzahl der untersuchten Patienten) und $i = 1$ (1 Patient mit Absinken des Magnesium-Spiegels nach Therapie) ergibt sich die Überschreitungswahrscheinlichkeit $P = 0,218$ (siehe statistische Methoden, Punkt c). Wenn auch die Tendenz des Serum-Magnesium-Anstiegs unter der Therapie aus kli-

nischer Sicht auffällig erscheint, so muß doch durch diesen berechneten Wert für P gesagt werden, daß die Nullhypothese, es bestehe kein Unterschied zwischen den Serum-Magnesium-Spiegeln vor und nach Therapie, hier nicht abgelehnt werden kann, da ein Verhältnis 5 : 1 bei 22% der Fälle auch durch Zufall auftreten kann. Bei der vorliegenden Versuchszahl darf somit noch nicht angenommen werden, daß eine Beziehung zwischen Therapie und Serum-Magnesium-Spiegel besteht.

Vor der Therapie lagen 4 der 6 hyperthyreoten Patienten mit ihren Erythrozyten-Magnesium-Konzentrationen oberhalb des theoretischen Mittelwertes; zwei lagen darunter. Von diesen Patienten ließen 2 nach Behandlung keine Veränderungen, einer Ansteigen und drei weitere eine Senkung von Werten oberhalb der Norm zu Konzentrationen im unteren Normbereich erkennen (Abb. 4).

Die fortlaufenden Änderungen der Magnesium-Konzentrationen in Serum und Erythrozyten unter der Behandlung mit therapeutischen Dosen von I^{131} , wie sie bei einem typischen Hyperthyreose-Patienten mit initial niedrigen Serum-Magnesium-Werten beobachtet wurden, sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt (Patient 21).

In Abbildung 6 werden die renalen Magnesium-Ausscheidungen (gemessen über drei aufeinanderfolgende Tage) von drei typischen Hyperthyreosen dargestellt (Pat. 5, 7, 11). Nach Angaben von Hänze liegen die im 24-Stunden-Urin ausgeschiedenen Mengen zwischen 6 und 12 mval (34). Die gemessenen Werte bei diesen drei hyperthyreoten Patienten würden also in den Normbereich fallen.

Die Serum-Magnesium-Konzentrationen der Patienten mit toxischem Adenom zeigten in zwei von drei Fällen ein Absinken nach Behandlung, in einem Fall einen Anstieg der Werte. Die Erythrozyten-Magnesium-Konzentrationen sanken in allen drei Fällen ab, blieben jedoch bei zwei Patienten noch weit über der Norm (Tabelle 3 und Abbildung 4b). Eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum würde auch hier sicherlich weitere Aufklärung der Verhältnisse schaffen.

5. Diskussion

Die hier durchgeführten Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß bei Hyperthyreose eine signifikante Erniedrigung der Serum-Magnesium-Werte vorliegt. Nach adäquater Therapie tendieren die Werte in Richtung auf normale Konzentrationen (allerdings nicht statistisch gesichert). Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersucher aus jüngster Zeit überein (71).

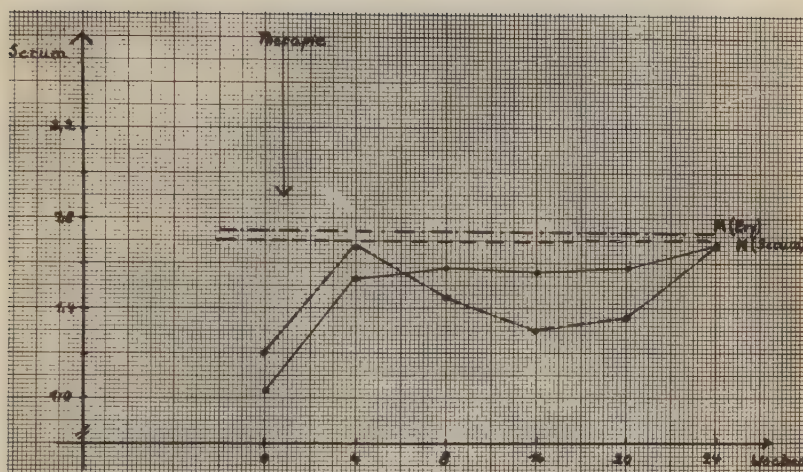


Abb. 5 : Graphische Darstellung der Veränderungen des Magnesium - Spiegels bei einem Patienten mit Hyperthyreose unter der Therapie.

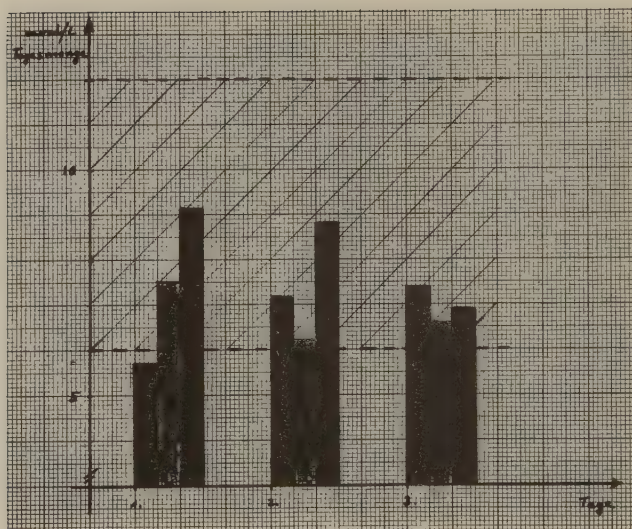


Abb. 6

Der Mittelwert der erythrozytären Magnesium-Konzentrationen bei Hyperthyreosen lag im unteren Normbereich und zeigte unter Behandlung kein einheitliches Verhalten. Die verhältnismäßig hohen Magnesium-Konzentrationen im Serum und Erythrozyten bei Hyperthyreosen würden ebenfalls mit Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmen.

Das vollständig andere Verhalten des Magnesium-Spiegels bei toxischen Adenomen (intrazelluläre und extrazelluläre Werte im oberen Normbereich) wurde unseres Wissens bisher noch nicht untersucht. In der vorliegenden Literatur findet sich jedenfalls keine Differenzierung in Hyperthyreosen und toxische Adenome. Immerhin erscheint dieser Befund gerade im Hinblick auf eine einfache Unterscheidungsmöglichkeit dieser beiden Krankheitsgruppen doch so bemerkenswert, daß weitere Untersuchungen eine Klärung der Verhältnisse anstreben sollten.

Die Mechanismen, die für die Regulation der extrazellulären Magnesium-Konzentrationen verantwortlich sind, konnten bis heute nicht aufgeklärt werden. Prinzipiell stehen zwei Möglichkeiten einer Erklärung zur Verfügung: Erstens könnte eine Störung der Verteilung zwischen den extrazellulären und intrazellulären Speichern verantwortlich und zweitens eine Änderung der Magnesium-Bilanz von Bedeutung sein.

Bei der ersten Möglichkeit würde man einen Angriffspunkt der Schilddrüsenhormone im Transportsystem zwischen Gewebe und extrazellulärem Raum annehmen, im zweiten Fall einen Eingriff im glomerulären oder tubulären Bereich der Niere postulieren.

Zu 1

Einige Untersuchungen haben die Vermutung bestärkt, daß die Verschiebung von Mg^{++} zwischen extrazellulärem und intrazellulärem Raum (einschließlich des Skelettsystems) bei Schilddrüsenerkrankungen für die veränderten Serum-Magnesium-Konzentrationen verantwortlich sein könnten. Untersuchungen über die Aufnahme von Mg^{28} in das Gewebe haben ergeben, daß diese bei Erkrankungen der Schilddrüse verändert ist, und zwar im Sinne einer erhöhten Aufnahme bei Hyperthyreose und erniedrigten bei Hypothyreose (2, 5). Dies konnte in einem vorläufigen Bericht von Fankushen, Raskin et al. bestätigt werden (27). Wenn man annimmt, daß die Abgabe aus dem Gewebe nicht in gleicher Weise beeinflußt wird, so würde also bei Hyperthyreose eine Verlagerung von Magnesium aus dem extrazellulären Raum in die Zellen stattfinden. Umgekehrt ginge eine Hypothyreose mit einem Aus-

strom von Magnesium-Ionen und damit einer Erhöhung der extrazellulären Magnesium-Konzentrationen einher.

Z u 2

Andere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Magnesium-Bilanz bei Störungen der Schilddrüsenfunktion. So fand Tapley bei Behandlung von Hypothyreosen mit Schilddrüsenhormonen eine Erhöhung der Magnesium-Mengen im 24-Stunden-Urin (81). Dem entsprechen Befunde von Rizek et al., die hohe Magnesium-Mengen im Urin bei Hyperthyreosen und sehr niedrige Magnesiumausscheidungen bei Patienten mit Hypothyreosen beobachteten (71). Bei den drei von uns beschriebenen Patienten mit Hyperthyreose fand sich keine Erhöhung der renalen Magnesium-Ausscheidung (Abb.6). Die geringe Zahl eigener Untersuchungen läßt jedoch keine endgültigen Schlüsse zu.

Bei unbeschränktem Magnesium-Angebot in der Nahrung fanden Aikawa et al. eine normale Magnesium-Bilanz bei Hyperthyreose. Man könnte daraus schließen, daß Patienten mit reichlicher Magnesium-Zufuhr in der Lage sind, eine negative Magnesium-Bilanz auszugleichen und einen weitgehend normalen Serum-Magnesium-Spiegel aufrechtzuerhalten (71). In diese Gruppe würden etwa diejenigen Patienten fallen, deren Serum-Magnesium-Werte bei unseren Untersuchungen um den theoretischen Mittelwert lagen. Erst bei Magnesium-Zufuhren im unteren Grenzbereich der normalen Tageszufuhr würde sich nach diesen Überlegungen eine negative Bilanz mit Senkung der Serum-Magnesium-Werte ausbilden. Das gleiche würde in umgekehrter Weise für die hypothyreoten Patienten gelten: Nur wenn sie unbeschränkte Mengen von Magnesium in der Nahrung aufnehmen können, wird sich eine Erhöhung des Serum-Spiegels einstellen; bei unbegrenzter Zufuhr blieb diese Erhöhung aus.

Eine Aufklärung, welcher der beiden vorgenannten Faktoren entscheidend ist bzw. inwieweit diese Mechanismen ineinandergreifen, könnte die genaue quantitative Bestimmung der Gewebs-Magnesium-Mengen bringen. Wenn die extrazellulären Magnesium-Veränderungen bei Schilddrüsenerkrankungen nur durch eine Verschiebung zwischen Gewebe und extrazellulärer Flüssigkeit zu erklären wären, dann müßten Magnesium-Senkungen in dem einen Raum mit Anstiegen in dem anderen einhergehen. Wenn andererseits diese Unterschiede auf eine Änderung der Magnesium-Bilanz zurückzuführen wären, müßten sich die Magnesium-Konzentrationen im extra- und intrazellulären Raum gleichsinnig verhalten. Darüber liegen noch keine sicheren Angaben vor.

Wegen der leichteren Durchführbarkeit wurden bisher die Magnesium-Spiegel

in den Erythrozyten an Stelle von intrazellulären Messungen angesetzt. Die Untersuchungsergebnisse von Rizek, Dimich und Wallach ließen jedoch Zweifel an diesem Verfahren aufkommen: Die geringen Korrelationen zwischen Serum und Erythrozyten-Magnesium-Konzentrationen, die große Streubreite der erythrozytären Werte und das teilweise völlig unerwartete Verhalten der erythrozytären Magnesium-Konzentrationen nach Therapie legten die Einsicht nahe, daß die Erythrozyten-Magnesium-Werte ein schlechter Indikator für die im Gewebe vorhandenen Mengen seien (71). Die von uns durchgeführten Versuche bestätigen dies in vollem Maße.

Andere Untersuchungen haben gezeigt, daß der Austausch des erythrozytären Magnesiums sehr langsam erfolgt (33, 72). Das gleiche gilt für die Magnesium-Ionen im Skelettmuskel (51, 90). Dies paßt zu den Beobachtungen von Wallach et al., daß Veränderungen der extrazellulären Magnesium-Konzentrationen die erythrozytären Werte unbeeinflußt ließ (91). Von Bedeutung für den Magnesium-Gehalt ist dagegen das Alter der Erythrozyten: Die Magnesium-Konzentrationen in jungen Erythrozyten sind deutlich höher als in alten (33).

Bei diesen Überlegungen ist weiterhin miteinzubeziehen, daß bisher noch keineswegs erforscht ist, von welchen Faktoren die beschriebenen Magnesium-Veränderungen gesteuert werden, das heißt, ob diese Steuerung in der Peripherie am Angriffspunkt der Schilddrüsenhormone selbst, in der Schilddrüse oder durch höhergelegene Stationen im Hypophysenbereich geschieht. So ist zu erwarten, daß zum Beispiel hyperthyreote Patienten, die mit Kombinationen von Thyreostatika und Thyreoidin behandelt werden, möglicherweise anders reagieren werden (in bezug auf ihren Magnesium-Spiegel) als Patienten, die durch Radiojodtherapie oder durch Strumektomie behandelt wurden, da der Angriffspunkt an der Schilddrüse jeweils ein anderer ist. Damit ist auch der Eingriff in den Reglerkreis des HVL-Schilddrüsen-systems anders geartet, was sich in der Höhe des TSH-Spiegels ausdrücken wird: Zum Beispiel bei gleichzeitiger Thyreoidingabe zur Vermeidung einer Strumabildung verhältnismäßig niedrig, bei einfacher Strumektomie ohne zusätzliche Behandlung dagegen hoch. Diese Veränderungen im Zusammenhang mit den Unterschieden in den Magnesium-Konzentrationen sind noch weitgehend unbekannt, müssen jedoch mit in die Überlegungen einbezogen werden.

Die hier durchgeführten Untersuchungen stellen sicher, daß bei Störungen der Schilddrüsenfunktion bestimmte Veränderungen der extrazellulären Magnesium-Konzentrationen auftreten. Eine Entscheidung jedoch, ob hauptsächlich eine Störung der Magnesium-Bilanz oder eine Verschiebung von Magnesium-Ionen zwischen extrazellulärem und intrazellulärem Raum ausschlaggebend ist bzw.

ob beide Mechanismen ineinandergreifen, bleibt zur Zeit noch unbeklärt.

Aus klinischer Sicht ist auch auf die diagnostische Bedeutung dieser Befunde hinzuweisen: Gelegentlich ist die Durchführung eines Radiojodtestes auf längere Zeit unmöglich, zum Beispiel wenn der Patient zuvor jodhaltige Kontrastmittel oder Medikamente erhalten hat. Für diese speziell gelagerten Fälle könnte - bei der oben angegebenen hohen statistischen Signifikanz der Werte - eine relativ einfach durchzuführende Bestimmung der extra- und intrazellulären Magnesium-Spiegel zusammen mit dem klinischen Bild zumindest einen Anhaltspunkt für die Schilddrüsenfunktion ergeben. Eine eventuelle Differentialdiagnose zwischen toxischem Adenom und anderen Hyperthyreosen wäre als weitere Möglichkeit ins Auge zu fassen.

V ZUSAMMENFASSUNG

Seit den initialen Arbeiten von Bain 1942 über den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen und Magnesium-Stoffwechselveränderungen sind verschiedene Versuche gemacht worden, diese Beziehungen näher zu charakterisieren. Eine endgültige Klärung konnte jedoch bisher nicht erreicht werden.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Überblick über die zu diesem Thema erreichbare Literatur gegeben. Dabei wurden die Beziehungen Schilddrüse - Magnesium-Stoffwechsel, Schilddrüsenhormone und Magnesium-Wirkung an der Zellmembran, Grundumsatz und Magnesium-Spiegel unter Berücksichtigung der einschlägigen Arbeiten ausführlich dargestellt.

Eigene Untersuchungen über die Veränderungen der Magnesium-Konzentrationen bei Erkrankungen der Schilddrüse zeigten eine signifikante Senkung der Magnesium-Konzentrationen im Serum und eine leichte Magnesium-Erniedrigung in den Erythrozyten bei Patienten mit Hyperthyreose. Zwei untersuchte Hypothyreosen hatten erhöhte Serum- und Erythrozyten-Magnesium-Spiegel. Vier Patienten mit toxischem Adenom fielen aus dem Kreis der Hyperthyreosen heraus: Die gemessenen Magnesium-Werte lagen deutlich über dem theoretischen Mittelwert bei Hyperthyreosen. Weitere Untersuchungen würden die Verhältnisse klären.

Eine Erhöhung der Magnesium-Ausscheidungen im 24-Stunden-Urin war bei drei untersuchten hyperthyreoten Patienten nicht festzustellen.

Die gefundenen Ergebnisse wurden in Hinsicht auf die Möglichkeit einer Verschiebung von Magnesium-Ionen zwischen extra- und intrazellulärem Raum und auf eine mögliche Änderung der Magnesium-Bilanz bei Erkrankung der Schilddrüse diskutiert. Erst genaue quantitative Magnesium-Bestimmungen im Gewebe würde eine Klärung der Verhältnisse erhoffen lassen, da es fraglich ist, inwieweit die Erythrozyten als geeigneter Indikator für die Magnesium-Speicher im Gewebe betrachtet werden können.

Auf die klinische Bedeutung dieser Befunde und ihre eventuelle Auswertung wird hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aebi, H., Abelin, I.:
Elektrolyt- und Fermenthaushalt der hyperthyreotischen Leber.
Biochem.Z. 324 (1953): 364-84
2. Aikawa, J.K.:
Effect of thyroxine and propylthiouracil on magnesium metabolism in the rabbit. Study with Mg^{28} .
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 104 (1960): 594-97
3. Askonas, B.A.:
Effect of thyroxine on creatinephosphokinase activity.
Nature 167 (1951): 933-34
4. Asper, S.P., Jr., Selenkow, H.A., Plamondon, C.A.:
A comparison of the metabolic activities of 3, 5, 3'-L-Trijodthyronine and L-Thyroxine in myxoedema.
Bull. Johns Hopkins 93 (1953): 164-98
5. Avioli, L.V., Lynch, T.N., Berman, M.:
J.Clin.Invest. 42 (1963): 915
6. Axelrod, D.R., Bass, D.E.:
Electrolytes and acid-base balance in hypothermia.
Amer.J.Physiol. 186 (1956): 31-34
7. Bain, J.A.:
Effect of magnesium upon thyroxine inhibition of phosphorylation.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 110 (1954): 2
8. Mitochondrial respiratory control of phosphorylation activities in a magnesium-free medium.
Biochem.Biophys.Acta 25 (1957): 382
9. Barker, E.S.:
Physiological and clinical aspects of magnesium metabolism.
J.Chron.Dis. 11 (1960): 278-91
10. Barker, S.B.:
Mechanism of action of the thyroid hormone.
Physiol.Rev. 31 (1951): 205-42

11. Beechy, R.B., Alcock, N.W., MacIntyre, I.:
Oxydative phosphorylation in magnesium and potassium deficiency in the rat.
Amer.J.Physiol. 201 (1961): 1120-22
12. Bekoin:
Therapeutische Anwendung von Magnesium bei neurologischen Erkrankungen.
Psychiatr.et Neurologica 149 (1965): 28-35
13. Bernhardt, H.:
Magnesiumtherapie.
Kongr.Inn.Med. 58 (1952): 350
14. Bissel, G.W.:
Magnesium partition in hyperthyroidism, with special reference to effect of thiouracil.
Amer.J.Med.Sci. 210 (1945): 195-200
15. Brierley, G.P., Murer, E., Green, D.E.:
Participation of an intermediate of oxydative phosphorylation in ion accumulation by mitochondria.
Science 140 (1963): 60-62
16. Brody, T.M., Hurwitz, R., Bain, J.A.:
Magnesium and tetracycline antibiotics effects on oxydative processes in mitochondria.
Antibiot.and Chemoth. 4 (1954): 864-70
17. Carr, C.W., Woods, K.R.:
Studies on the binding of small ions in protein solutions with the use of membrane electrolytes. V. The binding of magnesium ions in solutions of various proteins.
Arch.Biochem.Biophys. 55 (1955): 1-8
18. Cavalli-Sforza, Luigi:
Grundbegriffe der Biometrie, insbesondere der statistischen Methoden bei der Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen, Stuttgart (1964)
19. Cope, C.S., Wolff, B.:
The ultrafiltrable magnesium in hyperthyroidism.
Biochem.J. 36 (1942): 413-16

20. Copeland, B.E., Sunderman, F.W.:
Studies in serum electrolytes. XVIII. The magnesium binding property of the serum proteins.
J. Biol. Chem. 197 (1952): 331-41
21. Corradino, R. A., Parker, H. E.:
Magnesium thyroid function in the rat.
J. Nutrition 77 (1962): 455-58
22. Cross, R. J., Taggart, J. V., Covo, G. A., Green, D. E.:
Studies on the cyclophorase system. VI. The coupling of oxydation and phosphorylation.
J. Biol. Chem. 177 (1949): 655-78
23. Dempsey, E. W., Astwood, E. B.:
Determination of rate of thyroid hormone secretion at various environment temperatures.
Endocrinology 32 (1943): 509-18
24. Denis, W.:
The determination of magnesium in blood, plasma and serum.
J. Biol. Chem. 52 (1922): 411-15
25. Dine, R. F., Laviates, P. H.:
Serum magnesium in thyroid disease.
J. Clin. Invest. 21 (1942): 781-86
26. Engbaek, L.:
The pharmacological actions of magnesium ions with particular reference to the neuromuscular and the cardiovascular system.
Pharmacol. Rev. 4 (1952): 396
27. Fankushen, D., Raskin, D., Dimich, A., Wallach, S.:
The significance of hypomagnesemia in alcoholic patients.
Amer. J. Med. 37 (1964): 802-12
28. Feldott, G., Lardy, H. A.:
Metabolic functions of biotin.
J. Biol. Chem. 192(1951): 447-52
29. Fitzgerald, M. G., Fourman, P.:
An experimental study of magnesium deficiency in man.
Clin. Sci. 15 (1956): 635-47

30. Forbes, R. M.:
Mineral utilization in the rat. V. Effects of dietary thyroxine on mineral balance and mineral composition with special reference to magnesium nutrition.
J. Nutrition 86 (1965): 193-200
31. Gellhorn, E., Feldman, J.:
Effect of magnesium deficiency on excitability of vago-insulin and sympathetic-adrenal systems.
American H. Physiol. 134 (1941): 603-8
32. Gershoff, S. N., Vitale, J. J., Antonowies, I., Nakamura, M., Hellerstein, E. E.:
Studies of interrelationship of thyroxine magnesium and vitamin B₁₂
J. Biol. Chem. 231 (1958): 849
33. Ginsburg, S., Smith, J. G., Ginsburg, F. M., Reardon, J. Z., Aikawa, J. K.:
Magnesium metabolism of human and rabbit erythrocytes.
Blood 20 (1962): 722-29
34. Hänze, S.:
Der Magnesiumstoffwechsel. Stuttgart 1962
35. Hanna, S.:
Plasma magnesium in health and disease.
J. Clin. Path. 14 (1961): 410-14
36. Haury, V. G., Cantarow, A.:
Variations of serum magnesium in 52 normal and 440 pathological patients.
J. Lab. Clin. Med. 27 (1942): 616-22
37. Heagy, F. C., Burton, A. C.:
Effect of intravenous injection of magnesium chloride on body temperature of the unaesthetized dog, with some observations on magnesium levels and body temperature in man.
Amer. J. Physiol. 152 (1948): 407-16
38. Hegsted, D. M., Vitale, J. J., McGrath, H.:
Effect of low temperature and dietary calcium upon magnesium requirement.
J. Nutrition 58 (1956): 175-88

39. Hoch, F.L., Lipman, F.:
The uncoupling of respiration and phosphorylation by thyroid hormones.
Proc.Nat.Acad.Sc. 40 (1954): 909-21
40. Hueber, E.F.:
Über die Beeinflussung von Hyperthyreosen durch Magnesiumglutaminat.
Wien.klin.Wochenschrift 52 (1939): 932-33
41. Jayson, G.G.:
Bivalent metal ions as the coupling factor between cell metabolism and
the rate of cell mutation.
Nature 190 (1961): 144-46
42. Judah, J.D.:
Action of 2,4-Dinitrophenol on oxydative phosphorylation.
Biochem.J. 49 (1951): 271-85
43. Kendall, E.C., Osterberg, A.E.:
Chemical identification of thyroxine.
J.Biol.Chem. 40 (1919): 265
44. Kleeman, C.R., Epstein, F.H., McKay, D.:
Effect of hypo- and hyperthyroidism on the filtrability of serum magnesium.
J.Clin.Endocrin. 18 (1958): 1111-16
45. Kleiner, M., Boelter, M.D.D., Greenberg, D.M.:
Fasting catabolism and food utilization of magnesium deficient rats.
J.Nutrition 21 (1941): 363-72
46. Klemperer, H.G.:
The uncoupling of oxidative phosphorylation in rat-liver mitochondria
by thyroxine, triiodothyronine, and related substances.
Biochem.J. 60 (1955): 122-28
47. Krah, M.E., Clowes, G.H. A.:
Physiological effects of nitro- and halo-substituted phenols in relation to
extracellular and intracellular hydrogen ion concentration.
J.Cell.and Comp.Physiol. 11 (1938): 21-39
48. Kruse, H.D., Orent, E.R., McCollum, E.V.:
Studies on magnesium deficiency in animals.
J.Biol.Chem. 96 (1932): 519-39

49. Kuby, S. A., Noda, L., Lardy, H. A.:
Adenosinetriphosphate-creatinine- transphosphorylase. III. Kinetic studies.
J. Biol. Chem. 210 (1953): 65-82
50. Lardy, H. A., Feldott, G.:
Metabolic effects of thyroxine in vivo.
Ann. New York Acad. Sci. 54 (1951): 636-48
51. Lazzara, R., Hyatt, K., Love, W. D., Cronvich, J., Burch, G. E.:
Tissue distribution, kinetics and biological half-life of Mg^{28} in the dog.
Amer. J. Physiol. 204 (1963): 1086-94
52. Lehninger, A. L., Smith, S. W.:
Rapid determination of n-octanoic acid.
J. Biol. Chem. 173 (1948): 753
53. Loomis, W. F., Lipman, F.:
Reversible inhibition of the coupling between phosphorylation and
oxydation.
J. Biol. Chem. 173 (1948): 807-8
54. MacIntyre, I., Hanna, S., Booth, C. C., Read, A. E.:
Intracellular magnesium deficiency in man.
Clin. Sci. 20 (1961): 297-305
55. MacIntyre, I., Davidsson, D.:
The production of secondary potassium depletion, sodium retention,
nephrocalcinosis and hypercalcemia by magnesium deficiency.
Biochem. J. 70 (1958): 456-62
56. MacIntyre, I.:
Some aspects of magnesium metabolism and magnesium deficiency.
Proc. Roy. Soc. Med. 52 (1959): 212-14
57. MacIntyre, I.:
An outline of magnesium metabolism in health and disease.
J. Chron. Dis. 16 (1963): 201-15
58. MacIntyre, I.:
Magnesium metabolism. Scientific Basis of Medicine:
Ann. Rev. (1963): 216-34

59. Maley, G.F., Lardy, H.A.:
Metabolic effects of thyroid hormones in vitro. II. Influence of thyroxine and Triiodothyronine on oxydative Phosphorylation.
J.Biol.Chem. 204 (1953): 435-44
60. Martius, C., Hess, B.:
Über den Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone.
Biochem.Z. 326 (1955): 191-203
61. Means, J.H., De Groot, L.J., Stanbury, J.B.:
The Thyroid and its diseases.
New York, Toronto, London 1963
62. Mudd, S.H., Park, J.H., Lipman, F.:
Magnesium antagonism of the uncoupling of oxidative phosphorylation by Jodo-Thyronines.
Proc.Nat.Acad.Sci. 41 (1955): 571-76
63. Neguib, M.A.:
Effect of magnesium on the thyroid.
Lancet Vol.1 (1963): 1405
64. Niemeyer, H., Crane, R.K., Kennedy, E.P.:
Observations on respiration and phosphorylation with liver mitochondria of normal, hypo- and hyperthyroid rats.
Fed.Proceedings 10 (1951): 229
65. Platner, W.S., Hosko, M.J., Jr.:
Mobility of serum-magnesium in hypothermia.
Amer.J.Physiol. 174 (1953): 273-76
66. Potter, V.R.:
The assay of animal tissues for respiratory enzymes. VI. Further studies oxidative phosphorylation.
J.Biol.Chem. 169 (1947): 17-37
67. Potter, V.R., Siekevitz, P., Simonson, H.C.:
Latent adenosinetriphosphatase activity in resting rat liver mitochondria.
J.Biol.Chem. 205 (1953): 893-908
68. Prasad, A.S., Flink, E.B., Zinneman, H.H., McCollister, R.:
Magnesium-protein relationships and status of ultrafiltrable magnesium in normal and abnormal human sera.
Clin.Res. 6 (1958): 260

69. Reid, L.C.:
Effect of thiourea and thyroxine on oxygen uptake of tissue homogenates.
Arch. exper. Path. and Pharm. 219 (1953): 466-68
70. Riedesel, M.L., Folk, G.E., Jr.:
Serum magnesium and hibernation.
Federation Proc. 15 (1956): 151
71. Rizek, J.E., Dimich, A., Wallach, S.:
Plasma and erythrocyte magnesium in thyroid disease.
J. Clin. Endocr. 25 (1965): 350-58
72. Rogers, T.A.:
The exchange of radioactive magnesium in erythrocytes of several species.
J. Cel. Comp. Physiol. 57 (1961): 119-21
73. Shils, M.E.:
Experimental human magnesium depletion. I. Clinical observation and blood chemistry alterations.
Amer. J. Clin. Nutr. 15 (1964): 133-43
74. Silver, L., Robertson, J.S., Dahl, L.K.:
Magnesium-turnover in the human studied with Mg^{28} .
J. Clin. Invest. 39 (1960): 420-25
75. Silverman, S.H., Gardner, L.I.:
Ultrafiltration studies on serum magnesium.
New Engl. J. Med. 250 (1954): 938-41
76. Simonsen, D.G., Westover, L.M., Wertman, M.:
The determination of serum magnesium by molybdivanate method for phosphate.
J. Biol. Chem. 169 (1947): 39
77. Soffer, L.J., Sohn, C., Grossman, E.B., Jacobs, M., Sobotka, H.:
Magnesium partition studies in Graves' disease and in clinical and experimental hypothyroidism.
J. Clin. Invest. 20 (1941): 429-32
78. Soffer, L.J., Dantes, A., Grossman, E.B., Sobotka, H., Jacobs, M.D.:
Ultrafiltrable magnesium in hyperthyroidism.
J. Clin. Invest. 18 (1939): 597-601

79. Stewart, C.P., Frazer, S.C.:
Magnesium.
Adv.Clin.Chem. 6 (1963): 29-56
80. Syllm-Rapoport, I., Strassburger, I.:
Über den experimentellen Magnesium-Mangel beim Hund. II. Über das Verhalten von Körpergewicht und -temperatur.
Acta biol.med.germ. 7 (1961): 467-75
81. Tyley, D.F.:
Magnesium balance in myxoedematous patients treated with Triiodthyronine. Preliminary note.
Bull.J.Hopkins 96 (1955): 274-78
82. Tyley, D.F.:
The effect of thyroxine and other substances on the swelling of the isolated rat liver mitochondria.
J.Biol.Chem. 222 (1956): 325-339
83. Tyley, D.F., Cooper, C.:
The effect of thyroxine and related compounds on oxidative phosphorylation.
J.Biol.Chem. 222 (1956): 341-49
84. Thibault, O., Pitt-Rivers, R.:
Immediate effects of thyroxine analogues on biological oxidations in vitro.
Lancet 268,1 (1955): 285-86
85. Tibbetts, D.M., Aub, J.C.:
Magnesium metabolism in health and disease. Magnesium and calcium excretion of normal individuals, also effects of magnesium, chloride and phosphate ions.
J.Clin.Invest. 16 (1937): 491-501
86. van Leewen, A.M., Thomasse, C.M., Kapteyn, P.C.:
The determination of the protein-bound calcium and magnesium by ultrafiltration in vivo.
Clin.Chim.Acta 6 (1961): 550-65
87. Vitale, J.J., Hefsted, D.M., Nakamura, M., Connors, P.:
The effect of thyroxine on magnesium requirement.
J.Biol.Chem 226 (1957): 597-601

88. Vitale, J.J., Hegsted, D.M.:
The effect of magnesium deficiency on oxidative phosphorylation.
J. Biol. Chem. 228 (1957 b): 573-76
89. Wacker, W.E.C., Vallee, B.L.:
Magnesium metabolism.
New Engl. J. Med. 259 (1958): 431-38
90. Wallach, S., Bellavia, J.V., Schorr, J., Reizenstein, D.:
Tissue distribution of electrolytes, Ca^{47} and Mg^{28} in acute hypercalcemia.
Amer. J. Physiol. 207 (1964): 553-60
91. Wallach, S., Cahill, L.N., Rogan, F.H., Jones, H.L.:
Plasma and erythrocyte magnesium in health and disease.
J. Lab. Clin. Med. 59 (1962): 195-210
92. Wang, K.M., Bemiloud, M.:
Effects of thyroxine and thiouracil on the Mg^{++} -activated ATPase on the rat myocardium.
Life Sci. 3 (1964): 431-40
93. Wiswell, J.G., Zierler, K.L., Fasano, M.B., Asper, S.P., Jr.:
The effect of Triiodothyronine and L-Thyronine on the metabolism of tissues in vivo.
Bull. J. Hopkins 94 (1954): 94-104
94. Wiswell, J.G., Braverman, M.G.:
The effects of thyroxine and certain metal ions upon oxydation and phosphorylation in vitro.
Endocrinology 61(1957): 153-59
95. Wiswell, J.G.:
Some effects of magnesium loading in patients with thyroid disease.
J. Clin. Endocrin. 21 (1961): 31-38
96. Womersley, R.A.:
Studies on the renal excretion of magnesium and other electrolytes.
Clin. Sci. 15 (1956): 465
97. Zumoff, B., Bernstein, E.H., Imarisio, J.J., Hellman, L.:
Radioactive magnesium (Mg^{28}) metabolism in man.
Clin. Res. 6 (1958): 260



Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr.med. S. Hänze danke ich für
die Überlassung des Themas und für das beständige Interesse
am Werden dieser Arbeit.

Fräulein H. Becker möchte ich für die Hilfe bei der
Ausführung des praktischen Teils danken.



LEBENS LAUF

Am 8. September 1942 wurde ich, Wolfgang Arnold, als zweites Kind des Studienrates Dr. August Arnold und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Busch, in Wiesbaden geboren. Ich wurde römisch-katholisch getauft und erzogen.

Mit dem 6. Lebensjahr wurde ich in die Volksschule aufgenommen und besuchte danach von 1953 bis 1962 die Oranienschule (neusprachliches Gymnasium) in Wiesbaden. Ich gehörte die letzten drei Jahre dem mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig an und legte am 27. Februar 1962 das Abitur ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Medizin und habe dort am 22. Februar 1963 die naturwissenschaftliche und am 8. August 1964 die ärztliche Vorprüfung abgelegt.

Im Wintersemester 1967/68 schloß ich meine Studien mit der ärztlichen Prüfung ab.



